

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2003-501420

(P2003-501420A)

(43)公表日 平成15年1月14日(2003.1.14)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ページ* (参考)
C 0 7 D 277/42		C 0 7 D 277/42	4 C 0 3 3
A 6 1 K 31/427		A 6 1 K 31/427	4 C 0 6 3
31/428		31/428	4 C 0 7 2
31/429		31/429	4 C 0 8 6
31/4439		31/4439	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 479 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2001-501601(P2001-501601)  
(86)(22)出願日 平成12年6月2日(2000.6.2)  
(85)翻訳文提出日 平成13年12月3日(2001.12.3)  
(86)国際出願番号 PCT/US00/15188  
(87)国際公開番号 WO00/075120  
(87)国際公開日 平成12年12月14日(2000.12.14)  
(31)優先権主張番号 60/137, 810  
(32)優先日 平成11年6月4日(1999.6.4)  
(33)優先権主張国 米国 (US)

(71)出願人 アゴウロン・ファーマスーティカルス・インコーポレーテッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州  
92037, ラ・ヨルラ、ノース・トレイ・バ  
インス・ロード 10350  
(72)発明者 シャオ ソン チュー  
アメリカ合衆国 92024 カリフォルニア  
州 エンシニタシ ジェリリン プレース  
1604  
(74)代理人 弁護士 安富 康男

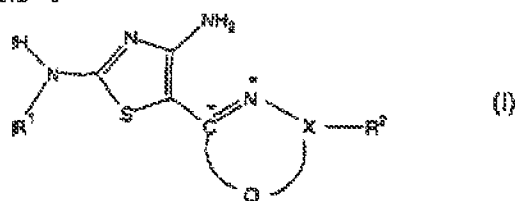
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ジアミノチアゾール及びプロテインキナーゼ阻害のためのその使用

(57)【要約】

本発明は、一定のタンパク質キナーゼ活性を調節及び／又は阻害するジアミノチアゾール化合物が記載されている。この化合物及びそれを含有する医薬組成物は、チロシンキナーゼ情報伝達を媒介して、望ましくない細胞増殖の調節及び／又は阻害をすることができる。本発明は、そのような化合物を含有する医薬組成物の治療薬又は予防薬的使用、並びに、この化合物を有効量投与して、ガン、及び、糖尿病網膜症、血管形成経路内障、リュウマチ性関節炎、乾癬等、望ましくない腫瘍起因性血管形成及び／又は細胞増殖を伴うその他の疾患症状を治療する方法にも関する。

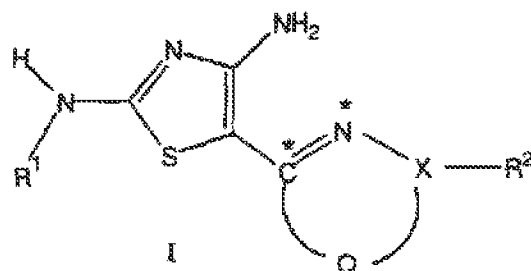
【化1】



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式I：

【化1】



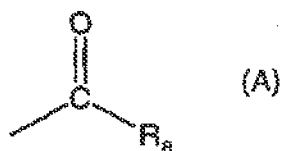
式中：

$R^1$  は、水素、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基、又は、式  $R^6 - CO$  若しくは  $R^6 - CS$  の基（式中、 $R^6$  は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基又は  $N-R^7 R^8$  ( $R^7 R^8$  は、それぞれ独立して水素、又は、置換若しくは不置換のアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基) である) であり；

$R^2$  は、水酸基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、又は、置換若しくは不置換のアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基、又は、

式(A)の基：

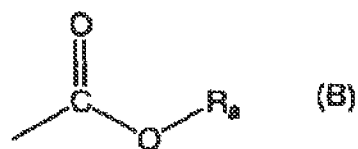
【化2】



式中、 $R_a$  は、水素、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基、又は、

式(B)の基：

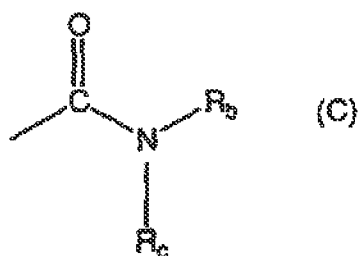
## 【化3】



式中、R<sub>a</sub>は、水素、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基、又は、

式(C)の基：

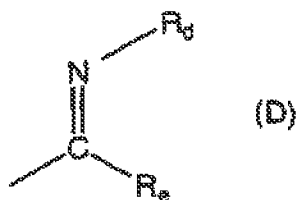
## 【化4】



式中、R<sub>b</sub>及びR<sub>c</sub>は、それぞれ独立して、水素、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基、又は、

式(D)の基：

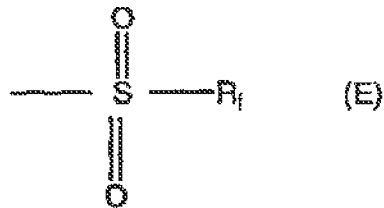
## 【化5】



式中、R<sub>d</sub>は、水素、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、水酸基、アルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基又はアシルアミノ基であり、R<sub>e</sub>は、水素、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、アルキルアミノ

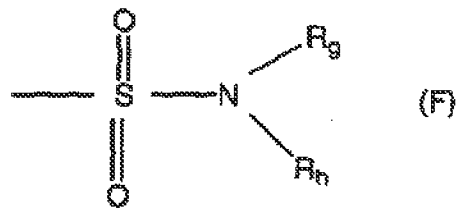
基又はジアルキルアミノ基、又は、  
式(E)の基：

【化6】



式中、R<sub>f</sub>は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は、  
式(F)の基：

【化7】



式中、R<sub>g</sub>及びR<sub>h</sub>は、それぞれ独立して、水素、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基、又は、  
式(G)の基：

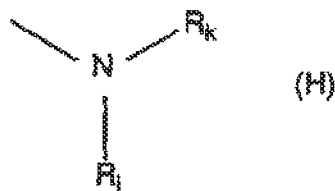
【化8】



式中、R<sub>i</sub>は、アルキル基、置換若しくは不置換のシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基、又は、式(A)、式(B)、式(C)、式(H)若しくは式(I)の基、又は、  
式(H)の基：



## 【化9】



式中、 $R_j$  は、水素、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、水酸基、アルコキシ基又はアミノ基、又は、式 (A)、式 (B)、式 (C) 若しくは式 (D) の基であり、 $R_k$  は、水素、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基、式 (A)、式 (B)、式 (C)、式 (D)、式 (E) 若しくは式 (F) の基、又は、式 (I) の基：

## 【化10】



式中、 $R_1$  は、水素、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基、又は、式 (C) の基、

又は、 $R^2$  は、Q と結合した置換若しくは不置換のシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基又はアリール基であり；

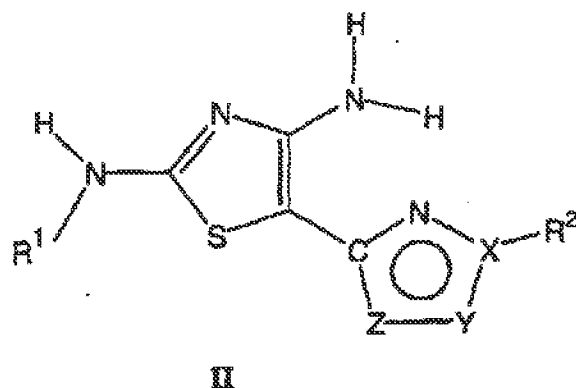
X は、C 又は N であり；そして、

Q は、それぞれ独立して C、N、O、S、 $C-R^5$  及び  $N-R^5$  ( $R^5$  は水酸基、ハロゲン基、シアノ基、アミノ基、又は、置換若しくは不置換のアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基又はアルコキシ基) から選択される 2 又は 3 の環原子を有する二価基であって、 $C^*$  及び  $N^*$  と一緒になって 5 員若しくは 6 員の芳香族環又は非芳香族環を形成する；

の化合物、又は、その医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物若しくは医薬上許容される塩。

【請求項2】 式 I I :

【化11】



式中：

$R^1$  は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式  $R^6 - CO$  若しくは  $R^6 - CS$  の基 ( $R^6$  は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基又は  $N-R^7 R^8$  ( $R^7 R^8$  は、それぞれ独立して水素、又は、置換若しくは不置換のアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基) である) であり；

$R^2$  は、請求項1で定義したものであり；

Xは、C又はNであり；そして

Y及びZは、それぞれ独立して、C、N、S、O、 $C-R^5$  又は  $N-R^5$  ( $R^5$  は請求項1で定義したもの) である；

の化合物、又は、その医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物若しくは医薬上許容される塩。

【請求項3】 式中：

$R^1$  は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式  $R^6 - CO$  若しくは  $R^6 - CS$  の基 ( $R^6$  は置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基又は  $N-R^7 R^8$  ( $R^7 R^8$  は、それぞれ独立して水素、又は、置換若しくは不置換のアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基で

ある)であり；

$R^2$  は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基であり；

X及びYは、それぞれ独立してC又はNであり；そして

Zは、S又はOある；

請求項2記載の化合物、医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物又は医薬上許容される塩。

【請求項4】 式中：

$R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ独立して置換アリール基であり；

XはCであり；

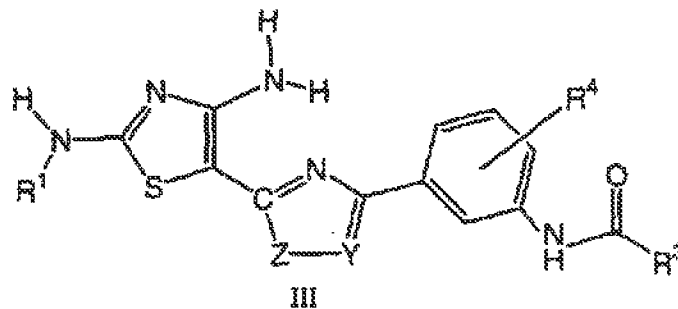
YはC又はNであり；そして、

ZはS又はOある；

請求項3記載の化合物、医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物、又は、医薬上許容される塩。

【請求項5】 式I I I：

【化12】



式中：

$R^1$  は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式  $R^6$  -CO若しくは  $R^6$  -CSの基（式中、 $R^6$  は置換若しくは不置換のアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基又は  $N-R^7$   $R^8$  ( $R^7$   $R^8$  は、それぞれ独立して水素、アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基)である)であり；

$R^3$  は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基又

は $N-R^7 R^8$  ( $R^7 R^8$  は、それぞれ独立して水素、アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基である)であり；

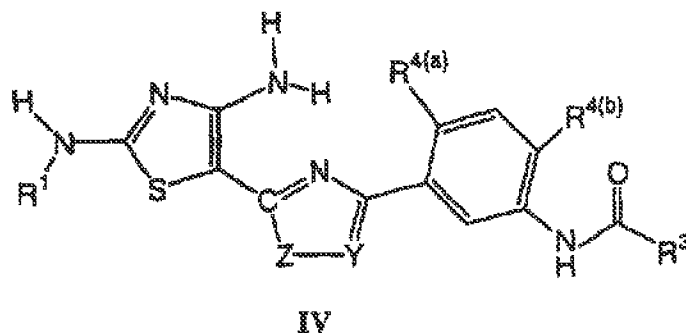
$R^4$  は、水素、水酸基、低級アルキル基、ハロゲン、低級アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基又はトリフルオロメチル基であり；そして、

Y及びZは、それぞれ独立して、C、N、S、O、 $C-R^5$  又は $N-R^5$  ( $R^5$  は不置換若しくは置換のアルキル基又はアリール基である)である；

の化合物、又は、その医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上許容される代謝産物若しくは医薬上許容される塩。

【請求項6】 式IV：

【化13】



式中：

$R^1$  は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、 $R^6-CO$  (式中、 $R^6$  は置換若しくは不置換のアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基又は $N-R^7 R^8$  ( $R^7 R^8$  は、それぞれ独立して水素、アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基)である)であり；

$R^3$  は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基又は $N-R^7 R^8$  ( $R^7 R^8$  は、それぞれ独立して水素、アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基である)であり；

$R^4$  は、それぞれ水素、水酸基、低級アルキル基、ハロゲン、低級アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基又はトリフルオロメチル基であり；そして

Yは、C又はNであり；そして

Zは、S又はOである；

の化合物、又は、その医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上許容される代謝産物若しくは医薬上許容される塩。

【請求項7】 式中： $R^1$ は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式 $R^6-CO$ （式中、 $R^6$ は $N-R^7R^8$ （ $R^7R^8$ は、それぞれ独立して水素、アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基）である）であり； $R^3$ は、置換若しくは不置換のアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基又はアルコキシ基であり； $R^{4(a)}$ 及び $R^{4(b)}$ は、それぞれ独立して、水素、低級アルキル基又はハロゲンであり；Yは、C又はNであり；そして、Zは、S又はOである；請求項6記載の化合物、医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上許容される代謝産物又は医薬上許容される塩。

【請求項8】 式中： $R^1$ は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、 $R^6-CO$ （式中、 $R^6$ は $N-R^7R^8$ （ $R^7R^8$ は、それぞれ独立して水素、アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基）である）であり； $R^3$ は、置換若しくは不置換のアリール基、ヘテロアリール基又はアルコキシ基であり； $R^{4(a)}$ は、クロロ基、フルオロ基又はメチル基であり； $R^{4(b)}$ は、フルオロ基であり；YはNであり；及び、ZはOである；請求項7記載の化合物、医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上許容される代謝産物又は医薬上許容される塩。

【請求項9】 (a) 治療上有効量の請求項1記載の化合物、医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物又は医薬上許容される塩；及び、  
(b) それに対する医薬上許容される基剤、賦形剤 (d i l u e n t)、賦形剤 (v e h i c l e) 又は補形薬：  
を含有する医薬組成物。

【請求項10】 処置を必要とする哺乳類へ、治療上有効量の請求項1記載の化合物、医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物又は医薬上許容される塩を投与することからなるプロテインキナーゼ活性によって媒介される哺乳類の疾患症状の処置方法。

【請求項11】 哺乳類の疾患症状は、腫瘍成長、細胞増殖又は腫瘍起因性血

管形成に関連するものである請求項10記載の方法。

【請求項12】 有効量の請求項1記載の化合物、医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物又は医薬上許容される塩とキナーゼ受容体とを接触させることからなるプロテインキナーゼ受容体活性の調節方法。

【請求項13】 プロテインキナーゼ受容体は、VEGF受容体である請求項12記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**関連出願の相互表示

本願は、1999年6月4日出願のU. S. 仮特許出願No. 60/137810の利益を主張するものである。

発明の分野

本発明は、一定のプロテインキナーゼ活性を調節及び／又は阻害するジアミノチアゾール化合物、並びに、上記化合物を含有する医薬組成物に関する。本発明は、この化合物及び組成物の治療上及び予防上の使用、並びに、この化合物を有効量投与して、ガン及び望ましくない腫瘍起因性血管形成及び／又は細胞増殖に関連するその他の疾患症状を処置する方法にも関する。

**【0002】**発明の背景

プロテインキナーゼは、タンパク質中の特定のチロシン、セリン又はスレオニン残基の水酸基のリン酸化を触媒する酵素ファミリーである。

典型的には、上記リン酸化は、タンパク質の機能を劇的に不安定化する、すなわちプロテインキナーゼは、代謝、細胞増殖、細胞分化及び細胞生存などの幅広い細胞プロセスの調節の中枢である。プロテインキナーゼ活性が必要とされていることが知られている多くの様々な細胞機能のうち、プロセスは、一定の疾患状態に対する治療介入の魅力的な標的を示すものがある。プロテインキナーゼが中核的役割を果たす2つの例は、腫瘍起因性血管形成及び細胞周期コントロールである；これらのプロセスは、固体腫瘍の成長及びその他の疾患に必須のものである。

**【0003】**

腫瘍起因性血管形成は、新たな毛細血管が既存の血管から形成されることによる機構である。必要な場合、血管系は、組織及び器官の適正な機能を維持する為の新たな血管網状組織を生じる潜在能力を有する。しかしながら、成人において、腫瘍起因性血管形成は非常に制限されており、子宮内膜の傷の治癒及び新血管形成のプロセスにおいてのみ生じる。参照、Merenmies et al.,

Cell Growth & Differentiation, 8, 3-10 (1997)。一方で、望ましくない腫瘍起因性血管形成は、網膜症、乾癬、リュウマチ性関節炎、老化に関連する斑紋変性 (AMD) 及びガン (固体腫瘍) 等のいくつかの疾患の顕著な特徴である。Folkman, Nature Med., 1, 27-31 (1995)。腫瘍起因性血管形成プロセスに関与することが示されているプロテインキナーゼとして、成長因子受容体チロシンキナーゼ・ファミリーの3つのメンバー: VEGF-R2 (KDR (キナーゼ挿入ドメイン受容体) 及び FLK-1 としても知られている血管内皮成長因子受容体2); FGF-R (繊維芽細胞成長因子受容体); 及び、TEK (Tie-2 としても知られている) が挙げられる。

#### 【0004】

内皮細胞中にのみ発現する VEGF-R2 は、強力な血管内皮腫瘍起因性血管形成成長因子 VEGF と結合して、その細胞内キナーゼ活性の活性化により、後のシグナル変換を媒介する。すなわち、シグナル変換を媒介できない VEGF-R2 変異株で示されたように、VEGF-R2 キナーゼ活性を直接阻害した結果、外因性 VEGF の存在下でも腫瘍起因性血管形成は減少するであろうことが予想される (参照、Strawn et al., Cancer Research, 56, 3540-3545 (1996))。Mullauer et al., Cancer Research, 56, 1615-1620 (1996)。さらに、VEGF-R2 は、VEGF の腫瘍起因性血管形成活性を媒介する機能以外、成人中で機能を有しないと思われる。それゆえ、VEGF-R2 キナーゼ活性の選択的阻害剤は、少ししか毒性を示さないことが予想されよう。

#### 【0005】

同様に、FGF-R は、腫瘍起因性血管形成成長因子 aFGF 及び bFGF に結合して、後の細胞内シグナル伝達を介在する。最近、bFGF 等の成長因子は一定のサイズに達した固体腫瘍中で腫瘍起因性血管形成を誘導する決定的な役割を果たしうることが示唆された。Yoshiji et al., Cancer Research, 57, 3924-3928 (1997)。しかし、VEGF-R2 とは違って、FGF-R は、体中の多数の様々な細胞種で発現して、成



人でのその他の正常な生理学的プロセスにおいて重要な役割を果たしうる、又は、果たしえない。にもかかわらず、FGF-Rキナーゼ活性の小分子阻害剤の全身投与は、見かけ上の毒性なく、マウス中でbFGF誘導腫瘍起因性血管形成を阻害することが報告された。Mohammadi et al., EMBO Journal, 17, 5896-5904 (1998)。

#### 【0006】

TEK (Tie-2としても知られている) は、腫瘍起因性血管形成で役割を有することが示された内皮細胞上のみで発現される別の受容体チロシンキナーゼである。アンギオポエティン (angiotensin) -1 因子の結合により、TEKのキナーゼドメインの自己リン酸化が生じ、上皮細胞と上皮周辺支持細胞との相互作用を媒介すると思われるシグナル変換プロセスが生じ、新たに形成した血管の成熟を促進する。一方、アンギオポエティン-2 因子は、TEK上のaアンギオポエティン-1 の作用を弱めるものと思われ、腫瘍起因性血管形成を妨害する。Maisonpierre et al., Science, 277, 55-60 (1997)。

上記発展の結果、VEGF-R2、FGF-R及び／又はTEKのキナーゼ活性を阻害する化合物の使用により、腫瘍起因性血管形成を処置することが提案された。例えば、WIPO国際公報No. WO97/34876は、ガン、糖尿病、乾癬、リュウマチ、カボジ肉腫、血管腫、急性腎炎、慢性腎炎、関節炎、動脈再発狭心症、自己免疫疾患、急性炎症、及び、網膜管増殖に関連する眼病等の異常腫瘍起因性血管形成並びに／又は管脈透過性増加に関連する疾患状態の処置に使用してよいVEGF-R2の阻害剤である一定のシノリン (cinnoline) 誘導体を開示している。

#### 【0007】

腫瘍起因性血管形成でのその役割の他、プロテインキナーゼは細胞周期コントロールにおいて決定的な役割も果たす。調節されない細胞増殖はガンのしるしである。細胞増殖が様々な刺激に応答することは、細胞が増殖そして分裂するプロセスである細胞分裂周期の脱調節により証明される。腫瘍細胞は、細胞分裂周期の進行を直接的又は間接的に調節する遺伝子に対する損傷を通常有している。

サイクリン依存性キナーゼ (CDK) は、細胞周期の様々な期の間の移行を調節する重要な役割を果たすセリノースレオニン・プロテインキナーゼである。参照、*Science*, 274, 1643-1677 (1996) に編集された記事。CDK複合体は、調節サイクリン・サブユニット (例えばサイクリンA, B1, B2, D1, D2, D3及びE) 並びに触媒反応キナーゼサブユニット (例えば、cdc2 (CDK1)、CDK2、CDK4、CDK5及びCDK6) の会合により形成される。その名が示すように、CDKは、その標的基質をリン酸化するためサイクリン・サブユニットに完全な依存性を示し、様々なキナーゼ／サイクリン・ペアは細胞周期の特定の相の進行を調節する機能を有する。

#### 【0008】

Dサイクリンに複合したCDK4は、休止期又は静止期から細胞が細胞分裂に付する段階への細胞分裂周期を開始する重要な役割を果たすものである。この進行は、否定的にも肯定的にも、様々な成長調節機構に従属するものである。このコントロール系での異常、特にCDK4機能に影響するものは、悪性腫瘍、特に家族性メラノーマ、食道ガン腫、膵ガン等の高度な増殖状態に関連する細胞の助長に関与してきたものである。参照、Kamb, *Trends in Genetics*, 11, 136-140 (1995); Kamb et al., *Science*, 264, 436-440 (1994)。

CDKを阻害する抗増殖性治療薬剤としての化合物の使用は、いくつかの特許公報の主題である。例えば、Xiong et al. のU. S. 特許No. 5, 621, 082は、CDK6の阻害剤をコードする核酸を開示し、ヨーロッパ特許公報No. 0666270A2は、CDK1及びCDK2の阻害剤として作用するペプチド及びペプチド類似体を開示している。WIPO国際公報No. WO97/16447は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、詳しくは、過剰又は異常細胞増殖の阻害、ゆえにガン治療に使用されてよいCDK4／サイクリンD1等のCDK／サイクリン複合体の阻害剤である一定のクロモンアナログを開示している。WIPO国際公報No. WO99/21854は、CDK阻害剤として有用な4-アミノチアゾール誘導体を開示している。

#### 【0009】

容易に合成でき、1つ若しくは複数のCDK又はCDK／サイクリン複合体を阻害するのに有効な小分子化合物は、未だ必要である。CDK4は大抵の細胞の細胞分裂の一般的な活性化因子としての要件を充たしうるものであり、CDK4及びD型サイクリンの複合体は細胞周期の早期G<sub>1</sub>相を決定するものであるので、1つ又は複数種の腫瘍を処置するためのCDK4及びそのD型サイクリン複合体の有効な阻害剤は必要である。また、G<sub>1</sub>／S相及びG<sub>2</sub>／M転移のそれぞれにおけるサイクリンE／CDK2キナーゼ及びサイクリンB／CDK1キナーゼの枢要の役割は、ガンにおける脱調節化細胞周期の進行を抑制する点で、治療介入（therapeutic intervention）に関するさらなる標的を提供する。

別のプロテインキナーゼCHK1は、細胞周期の進行においてチェックポイント（check point）として重要な役割を果たす。チェックポイントとは、サイクリン依存性キナーゼの形成、活性化及びその後の不活性化に影響して、細胞周期の進行を調整するコントロール系である。チェックポイントは不適當な時間での細胞周期の進行を防止し、細胞が拘束されている間、細胞の代謝バランスを維持し、チェックポイントの必要条件が満たされないとアポトーシス（プログラムされた細胞死）を誘導しうる場合がある。参照、例えば、O' Connor, Cancer Surveys, 29, 151-182 (1997); Nurse, Cell, 91, 865-867 (1997); Hartwell et al., Science, 266, 1821-1828 (1994); Hartwell et al., Science, 246, 629-634 (1989)。

#### 【0010】

一連のチェックポイントは、遺伝子の完全さを調整して、DNA損傷を感知して、この「DNA損傷チェックポイント」がG<sub>1</sub>相及びG<sub>2</sub>相での細胞周期の進行を阻止し、S期の進行を遅延させる。参照、例えば、O' Connor, Cancer Surveys, 29, 151-182 (1997); Hartwell et al., Science, 266, 1821-1828 (1994)。この作用により、DNA修復プロセスは、遺伝子複製前にその役目を完了

することが可能になり、その後その遺伝子物質の新たな娘細胞への分離が生じる。重要なことは、ヒトガン中の最も一般的な変異遺伝子である p53 腫瘍サプレッサー遺伝子は、G<sub>1</sub> 期中の細胞周期進行を阻害する DNA 損傷チェックポイント・タンパク質を製造し、及び／又は、アポトーシス（プログラムされた細胞死）、続く DNA 損傷を誘導することである；Hartwell et al., Science, 266, 1821-1828 (1994)。p53 腫瘍サプレッサーは、細胞周期における G<sub>2</sub> 期中での DNA 損傷チェックポイントの作用を強化することも示された。参照、Bunz et al., Science, 282, 1497-1501 (1998)；Winters et al., Oncogene, 17, 673-684 (1998)；Thompson, Oncogene, 15, 3025-3035 (1997)。

#### 【0011】

ヒトガン中に p53 腫瘍サプレッサー経路の枢要な性質を付与する為、p53 欠陥ガンにおける欠点を利用した治療介入が積極的に探索されてきた。欠点を発生させる1つに、p53 欠陥ガン細胞の G<sub>2</sub> チェックポイントの操作がある。ガン細胞は G<sub>1</sub> チェックポイントのコントロールを欠くので、DNA 損傷剤の細胞死効果からそれを保護する決定的な存続関門：G<sub>2</sub> チェックポイントの排除に特に弱い。G<sub>2</sub> チェックポイントは、酵母からヒトへ保存されてきたコントロール系により調節されている。DNA 損傷感覚性複合体からシグナルを導入して、有糸分裂の開始 (entry) を促進するサイクリン B/Cdc2 キナーゼの活性化を阻害するキナーゼ CHK1 は、その保存系において重要である。参照、Peng et al., Science, 277, 1501-1505 (1997)；Sanchez et al., Science, 277, 1497-1501 (1997)。CHK1 の不活性化は、抗ガン剤又は内因性 DNA 損傷で生じた DNA 損傷により誘導される G<sub>2</sub> 拘束を弱めること、得られるチェックポイント欠陥細胞の選択死が生じることの両方が示された。参照、例えば、Nurse, Cell, 91, 865-867 (1997)；Weinert, Science, 277, 1450-1451 (1997)；Walworth et al., Nature, 363, 368-371 (1993)；及び Al-Kho

dairy et al., *Molec. Biol. Cell*, 5, 147-160 (1994)。

#### 【0012】

ガン細胞におけるチェックポイント・コントロールの選択的操作は、ガン化学療法養生法及び放射線療法養生法において広範な利用を提供しうるものであり、そして、更にヒトのガンの一般的で顕著な特徴である「遺伝的不安定性」を供し、ガン細胞の破壊に関する選択的基準として利用されてよい。DNA損傷チェックポイント・コントロールにおける枢要な標的として、CHK1は数多くの要素によって特徴付けられる。これとS相の進行を調節するCHK1と協同することが近時発見されたキナーゼCdc1/CHK2等、機能的に関連するキナーゼ（参照、Zeng et al., *Nature*, 395, 507-510 (1998)；Matsuoka, *Science*, 282, 1893-1897 (1998)）の阻害剤の解明は、価値ある新規な治療物をガン処置に付与しうるものであった。

ECMに結合するインテグリン受容体は、細胞運動性、細胞増殖及び生存に関与するFAK（病巣付着キナーゼ）により媒介される細胞内シグナルを起こす。ヒトのガンにおいて、FAK過剰発現は、インテグリン媒介シグナリング経路におけるその役割を介した、腫瘍発生及び転移の潜在性に結果として影響を与える。チロシンキナーゼは、（細胞外ドメイン、トランスメンブラン・ドメイン及び細胞内ドメインを有する）受容体型、又は、（完全に細胞内である）非受容体型でありうる。

#### 【0013】

少なくとも1つの非受容体タンパク質チロシンキナーゼ、すなわちLCKは、細胞表面タンパク質（Cd4）と架橋抗Cd4抗体との相互作用からのシグナルのT細胞内での変換を媒介すると考えられている。非受容体チロシンキナーゼのさらに詳しいディスカッションは、引例として本願に包括される、Bolen, *Oncogene*, 8, 2025-2031 (1993) 中で提供される。

上記プロテインキナーゼの他に、他の多くのプロテインキナーゼが治療標的であると考えられ、以下にまとめたように数多くの文献がキナーゼ活性阻害剤を開示

している; McMahon et al., *Oncologist*, 5, 3-10 (2000); Holash et al., *Oncogene*, 18, 5356-62 (1999); Thomas et al., *J. Biol. Chem.*, 274, 36684-92 (1999); Cohen, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 3, 459-65 (1999); Klohs et al., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 10, 544-49 (1999); McMahon et al., *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 1, 131-146 (1998); Strawn et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7, 553-573 (1998)。WIPO国際公報WO00/18761は、プロテインキナーゼ阻害剤として一定の置換3-シアノキノリンを開示している。当業者らに理解されているように、キナーゼ阻害剤は、標的キナーゼに対し高親和性であると同時にその他のプロテインキナーゼに対して高選択性を有することが望まれている。

#### 【0014】

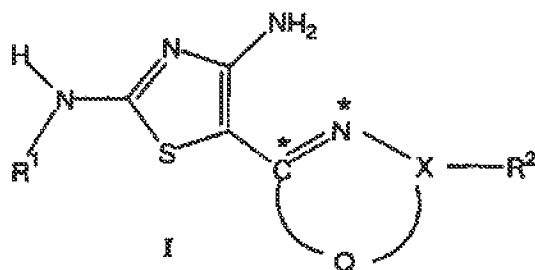
##### 発明の要約

本発明はプロテインキナーゼ活性を調節及び／又は阻害した以下の式Iに該当する化合物、並びに、その医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物及び医薬上許容される塩（上記化合物、プロドラッグ、代謝産物及び塩をまとめて「薬剤（agents）」と称する）に関する。本発明は、上記薬剤を含有する医薬組成物、並びに、ガン等のキナーゼ活性により媒介される疾患、及び、糖尿病性網膜症、新血管形成緑内障、リュウマチ性関節炎及び乾癬等、望ましくない腫瘍起因性血管形成及び／又は細胞増殖に関連するその他の疾患症状の処置におけるその治療上の使用にも関する。さらに、本発明は、VEGF-R、FGF-R、CDK複合体、TEK、CHK1、LCK及びFAKに関連するキナーゼ活性を調節及び／又は阻害する方法に関する。

ある一般的な側面において、本発明は、式I：

#### 【0015】

#### 【化14】



## 【0016】

式中：

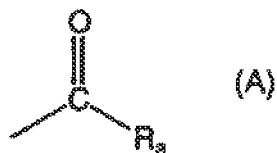
$R^1$  は、水素、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基、又は、式  $R^6 - CO$  又は  $R^6 - CS$  の基（式中、 $R^6$  は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基又は  $N - R^7 R^8$  ( $R^7 R^8$  は、それぞれ独立して水素、又は、置換若しくは不置換のアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基) である) であり；

$R^2$  は、水酸基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、又は、置換若しくは不置換のアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基、又は、

式 (A) の基：

## 【0017】

## 【化15】



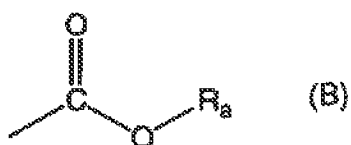
## 【0018】

式中、 $R_a$  は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基、又は、

式 (B) の基：

【0019】

【化16】



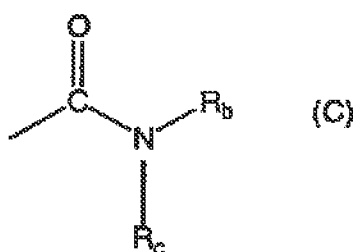
【0020】

式中、R<sub>a</sub>は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は、

式(C)の基：

【0021】

【化17】



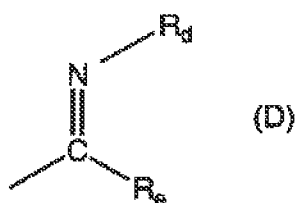
【0022】

式中、R<sub>b</sub>及びR<sub>c</sub>は、それぞれ独立して、水素、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は、

式(D)の基：

【0023】

【化18】



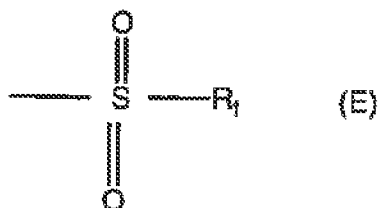
【0024】



式中、R<sub>d</sub>は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、水酸基、アルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基又はアシルアミノ基であり、R<sub>e</sub>は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、又は、  
式(E)の基：

【0025】

【化19】



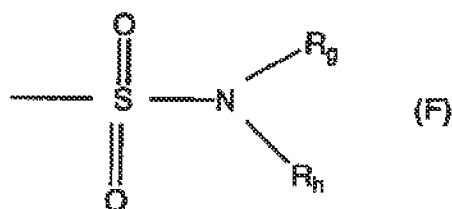
【0026】

式中、R<sub>f</sub>は、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は、

式(F)の基：

【0027】

【化20】



【0028】

式中、R<sub>g</sub>及びR<sub>h</sub>は、それぞれ独立して、水素、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は、

式(G)の基：

【0029】

## 【化21】

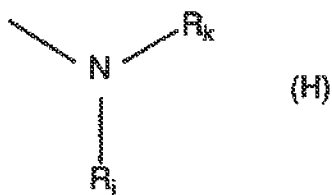


## 【0030】

式中、 $R_i$ は、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は、明細書で定義した式(A)、式(B)、式(C)、式(H)若しくは式(I)の基、又は、式(H)の基：

## 【0031】

## 【化22】



## 【0032】

式中、 $R_j$ は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、水酸基、アルコキシ基、アミノ基、又は、明細書で定義した式(A)、式(B)、式(C)若しくは式(D)の基であり、 $R_k$ は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、明細書で定義した式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(E)若しくは式(F)の基、又は、式(I)の基：

## 【0033】

## 【化23】



## 【0034】

式中、 $R_l$ は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基

、アリール基、ヘテロアリール基、又は、明細書で定義した式 (C) の基、又は、

$R^2$  は、Qと結合した置換若しくは不置換のシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基又はアリール基であり；

Xは、C又はNであり；そして、

Qは、それぞれ独立してC、N、O、S、 $C-R^5$  及び $N-R^5$  から選択される（式 I 中、X、 $C^*$  及び $N^*$  と一緒になってQにより形成された環中の）2又は3の環原子を有する二価基であって、 $R^5$  はアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、水酸基、ハロゲン基、シアノ基又はアミノ基であって、（式 I 中） $C^*$  及び $N^*$  と一緒になって5員若しくは6員の芳香族環又は非芳香族環を形成する；

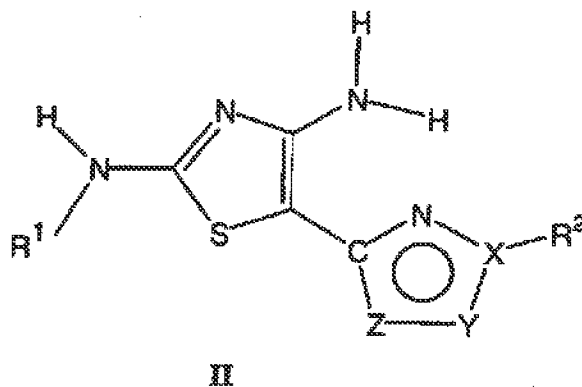
のプロテインキナーゼ阻害剤に関する。

本発明は、式 I の化合物の医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物及び医薬上許容される塩にも関する。

好ましい一般的な実施形態において、本発明は、式 I I：

【0035】

【化24】



【0036】

式中：

$R^1$  は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式  $R^6-CO$  又は  $R^6-CS$  の基（式中、 $R^6$  は、置換若しくは不置換のアルキル基、

シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基又は $N-R^7-R^8$  ( $R^7-R^8$  は、それぞれ独立して水素、又は、置換若しくは不置換のアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基) である) であり；

$R^2$  は、上記定義したものであり；

Xは、C又はNであり；そして

Y及びZは、それぞれ独立して、C、N、S、O、 $C-R^5$  又は $N-R^5$  であり、 $R^5$  は定義したものである；

の化合物、並びに、その医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物及び医薬上許容される塩に関する。式 I I の化合物を製造する有利な方法も記載されている。

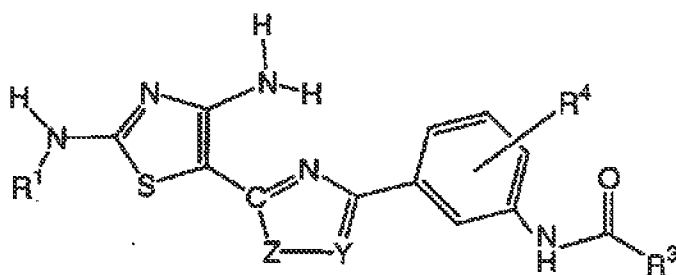
更に詳しくは、本発明は、式 I I、

式中： $R^1$  は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式 $R^6-CO$  又は $R^6-CS$  の基 (式中、 $R^6$  は置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基又は $N-R^7-R^8$  ( $R^7-R^8$  は、それぞれ独立して水素、又は、置換若しくは不置換のアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基) である) であり； $R^2$  は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基であり；X及びYは、それぞれ独立してC又はNであり；そしてZはS又はOある；の化合物に関する。式 I I の化合物の別の好ましい実施形態において、 $R^1$  及び $R^2$  はそれぞれ独立して置換アリール基であり、XはCであり、YはC又はNであり、ZはS又はOある。より好ましくは、 $R^1$  は置換又は不置換のアルキル基であり、 $R^2$  は置換アリール基であり、XはCであり、YはC又はNであり、ZはS又はOある。

別の好ましい一般的な実施形態において、本発明は、式 I I I：

【0037】

【化25】



### III

#### 【0038】

式中：

$R^1$  は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式  $R^6 - CO$  若しくは  $R^6 - CS$  の基（式中、 $R^6$  は置換若しくは不置換のアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基又は  $N - R^7 R^8$ （ $R^7 R^8$  は、それぞれ独立して水素、アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基）である）であり；

$R^3$  は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、又は、 $N - R^7 R^8$ （ $R^7 R^8$  は、それぞれ独立して水素、アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基）であり；

$R^4$  は、水素、水酸基、低級アルキル基、ハロゲン、低級アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基又はトリフルオロメチル基であり；そして、

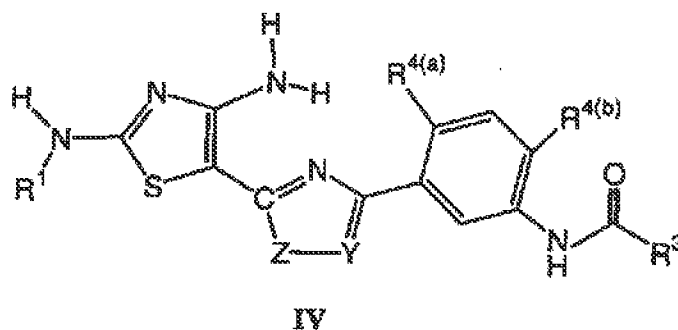
Y 及び Z は、それぞれ独立して、C、N、S、O、 $C - R^5$  又は  $N - R^5$  であり、 $R^5$  は不置換若しくは置換のアルキル基又はアリール基である；

の化合物、並びに、その医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物及び医薬上許容される塩に関する。

特に好ましくは、式 IV：

#### 【0039】

#### 【化26】



## 【0040】

式中：

$R^1$  は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、 $R^6-CO$ （式中、 $R^6$  は置換若しくは不置換のアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、又は、 $N-R^7R^8$ （ $R^7R^8$  は、それぞれ独立して水素、アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基）である）であり；

$R^3$  は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、又は、 $N-R^7R^8$ （ $R^7R^8$  は、それぞれ独立して水素、アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基）であり；

$R^4$  は、水素、水酸基、低級アルキル基、ハロゲン、低級アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基及びトリフルオロメチル基から独立して選択されるものであり；

Yは、C又はNであり；そして

Zは、S又はOである；

の化合物、並びに、その医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上許容される代謝産物及び医薬上許容される塩である。

## 【0041】

より好ましくは、本発明は、式IV、

式中：

$R^1$  は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式 $R^6-CO$ （式中、 $R^6$  は $N-R^7R^8$ 、 $R^7R^8$  は、それぞれ独立して水素、アル

キル基、アリール基又はヘテロアリール基である)であり;  $R^3$  は、置換若しくは不置換のアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基又はアルコキシ基であり;  $R^{4(a)}$  及び  $R^{4(b)}$  は、それぞれ独立して、水素、低級アルキル基又はハロゲンであり; Yは、C又はNであり;そして、Zは、S又はOである;の化合物に関する。式I Vの化合物は、式中:  $R^1$  は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、 $R^6-CO$  (式中、 $R^6$  は  $N-R^7-R^8$  ( $R^7$ 、 $R^8$  は、それぞれ独立して水素、アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基)である)であり;  $R^3$  は、置換若しくは不置換のアリール基、ヘテロアリール基又はアルコキシ基であり;  $R^{4(a)}$  は、クロロ基、フルオロ基又はメチル基であり;  $R^{4(b)}$  は、フルオロ基であり; YはNであり;及び、ZはOである;がさらにより好ましい。

本発明は、式Iの化合物、又は、その医薬上許容されるプロドラック、医薬上の活性代謝産物若しくは医薬上許容される塩を投与することによって、VEGF-R、FGF-R、TEK、CDK複合体、CHK1、TEK、LCK及び/又はFAKのキナーゼ活性を調節及び/又は阻害する方法にも関する。選択的キナーゼ活性を有する一すなわち、ある特定のキナーゼに対し著しい活性を有する一方で、別のキナーゼに対して、より少ない又は最小の活性を有する一本発明の化合物も提供される。本発明のある好ましい実施形態において、本発明の化合物は、FGF-R1受容体チロシンキナーゼに対するよりVEGF受容体チロシンキナーゼに対して著しく高い効能を有する式Iの化合物である。本発明は、FGF受容体チロシンキナーゼ活性を有為に調節することなく、VEGF受容体チロシンキナーゼ活性を調節する方法にも関する。

本発明は、式Iの化合物、並びに、その医薬上許容される塩、医薬上の活性代謝産物及び医薬上許容されるプロドラックから選択される治療上有効量の薬剤;並びに、上記薬剤に対する医薬上許容される基剤又は賦形剤:をそれぞれ含有する医薬組成物にも関する。さらに、本発明は、ガン、並びに、望ましくない腫瘍起因性血管形成及び/又は細胞増殖に関連するその他の疾患症状の処置を必要とする患者へ、有効量の上記薬剤を投与することからなる処置方法も提供する。

【0042】

発明の詳細な説明及び好ましい実施形態

式 I、II、III 及び IV の発明の化合物は、プロテインキナーゼ活性を媒介するのに有用である。さらに詳しくは、化合物は抗腫瘍起因性血管形成薬剤並びにプロテインキナーゼ活性を調整及び／又は阻害する、すなわち、ガン又はプロテインキナーゼにより媒介された細胞増殖に関連するその他の疾患の処置を付与するための薬剤として有用である。

本明細書において使用される「アルキル基」という用語は、1～12の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を表す。典型的なアルキル基として、メチル基 (Me)、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基 (t-Bu)、ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基などが挙げられる。「低級アルキル基」という用語は、1～8の炭素原子を含有するアルキル基 (C<sub>1-8</sub> - アルキル基) を表す。適した置換アルキル基として、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。

**【0043】**

「アルケニル基」という用語は、2～12の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルケニル基を表す。例示的なアルケニル基として、2-プロペニル、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-ヘキセニル基などが挙げられる。

「シクロアルキル基」という用語は、二環シクロアルキル基構造、三環シクロアルキル基構造等の、3～12の炭素原子を有する部分的に飽和又は不飽和の炭素環を表す。適したシクロアルキル基として、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。

**【0044】**

「ヘテロシクロアルキル基」という用語は、炭素原子、好ましくは4又は5の環炭素原子、及び、窒素、酸素及びイオウから選択される少なくとも1つの複素原子を含有する部分的に飽和又は不飽和の単環基を意味することが意図される。



「アリール基 (A r)」及び「ヘテロアリール基」という用語は、単環式及び多環式の不飽和又は芳香族の環構造を表し、「アリール基」は炭素環であるものを表し、「ヘテロアリール基」は複素環であるものを表す。芳香族環構造の例として、フェニル基、ナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリジニル基、ピリゾイル基、イミダゾイル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、1, 2, 3-トリアジニル基、1, 2, 4-オキサジアゾイル基、1, 3, 4-オキサジアゾイル基、1-H-テトラゾール-5-イル、インドールイル基、キノリニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基 (チアナフテニル基) 等が挙げられる。上記基は、例えば、ハロゲン (F, C l, B r 及び I) ; 低級アルキル基 ; OH ; NO<sub>2</sub> ; CN ; CO<sub>2</sub>H ; O-低級アルキル基 ; アリール基 ; アリール-低級アルキル基 ; CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ; CONH<sub>2</sub> ; OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> ; NH<sub>2</sub> ; SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ; OCHF<sub>2</sub> ; -CF<sub>3</sub> ; OCF<sub>3</sub> ; 等から選択される置換基等の1つ又は複数の適した置換基により任意に置換されてよい。上記基は、例えばOCH<sub>2</sub>-O等の結合 (f u s e d) 環構造又は橋状構造により置換されてもよい。

#### 【0045】

「アルコキシ基」という用語は、-O-アルキル基を意味することが意図される。例示的な例として、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基が挙げられる。「低級アルコキシ基」という用語は、1~8の炭素原子を有するアルコキシ基を表す。

「アリールオキシ基」という用語は、-O-アリール基を表し、式中アリール基は上記定義したものである。

「ハロゲン」という用語は、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素を表す。「ハロ」はクロロ、フルオロ、ブロモ又はヨードを表す。

一般的に、式中の不特定基となる様々な基又は官能基は、1つ又は複数の適した置換基により任意に置換されてよい。

例となる置換基として、ハロゲン (F, C l, B r 又は I)、低級アルキル基、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CO<sub>2</sub>H、O-低級アルキル基、-アリール基、-アリール-低級アルキル基、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CO

$\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、ハロアルキル基（例えば、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ）、 $-\text{O}-$ ハロアルキル基（例えば、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ ）などが挙げられる。

「を含有する（comprising）」及び「が挙げられる（including）」という用語は、制約のない、制限のない意味で使用される。

本発明の化合物は、式 I により包含されるものである。式 I は  $\text{C}^*$  と  $\text{N}^*$  との間の二重結合を表し、当業者は、 $\text{C}^*$  と  $\text{N}^*$  とを合わせて Q が 5 員環又は 6 員環の芳香族環を形成する場合、芳香族環の他の図式化した型が存在するので、二重結合の存在は  $\text{C}^*$  と  $\text{N}^*$  との間で必要でない。 $\text{C}^*$  と  $\text{N}^*$  とを合わせた Q により形成された芳香族環の全てのあり得る図式化した型は、式 I により包含されることも意図されている。本発明の化合物は、好ましくは式 I I のものであり、より好ましくは式 I I I のものであり、さらにより好ましくは式 I V のものである。

#### 【0046】

本発明の化合物のあるものは、単一の立体異性体（すなわち、他の立体異性体を本質的に含有しないもの）、ラセミ体、並びに／又は、エナンチオマー及び／若しくはジアステレオマーの混合物として存在してよい。上記単一の立体異性体、ラセミ体、及び、それらの混合物は、全て本願の範疇内にあることが意図されている。好ましくは、光学的に活性である発明の化合物は、光学的に純粋な型で使用する。

当業者によって一般的に理解されるものとして、1つのキラル中心（すなわち、1つの不斉炭素原子）を有する光学的に純粋な化合物は、2つのあり得るエナンチオマーのうちの1つから本質的になるもの（すなわち、エナンチオマーとして純粋なもの）であり、1つ以上のキラル中心を有する光学的に純粋な化合物は、ジアステレオマーとして純粋であり、エナンチオマーとしても純粋なものである。好ましくは、本発明の化合物は少なくとも90%光学的に純粋な型、すなわち、少なくとも90%（80%エナンチオマー超過（“e. e.”）又はジアステレオマー超過（“d. e.”））の単一異性体、より好ましくは、少なくとも95%（90%e. e. 又はd. e.）の単一異性体、さらにより好ましくは、少なくとも97.5%（95%e. e. 又はd. e.）の単一異性体、最も好まし

くは、少なくとも99%（98% e. e. 又はd. e. ）の単一異性体を含有する型で使用する。

更に、式は定義した構造の溶媒和型及び不溶媒和型を包含することが意図されている。例えば、式Iとして、水和型及び非水和型の両方で示唆した構造の化合物が挙げられる。その他の溶媒和物の例として、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DM SO、酢酸エチル、酢酸又はエタノールアミンと組み合わせた構造が挙げられる。

#### 【0047】

式I、II、III及びIVの化合物の他、本発明として、上記化合物の医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物及び医薬上許容される塩が挙げられる。

「医薬上許容されるプロドラッグ」は、生理学的条件下又は可溶媒分解で特定の化合物又は上記化合物の医薬上許容される塩に変換されてよい化合物である。

「医薬上の活性代謝産物」は、特定の化合物又はその塩の体内における代謝で製造される生理学的活性産物を意味することが意図されている。化合物の代謝産物は、技術上知られている慣例の技術を使用して識別されてよく、その活性は明細書に記載した試験を使用して測定されてよい。

「医薬上許容される塩」は、特定化合物の遊離塩及び遊離塩基の生物学的効能を維持した、生物学上又はその他で不適当でない塩を意味することが意図されている。本発明の化合物は、十分な酸性基、十分な塩基基、又は、両方の官能基を有してよく、多数の無機塩基又は有機塩基、並びに、無機酸及び有機酸のいずれかと反応して、医薬上許容される塩を形成する。硫酸塩、ピロ硫酸塩、二硫酸塩、亜硫酸塩、二亜硫酸塩、リン酸塩、1水素リン酸塩、2水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、蟻酸塩、イソブチル酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオン酸塩、蔞酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-ジオレート、ヘキシン-1, 6-ジオレート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、

フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニルブチル酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 $\gamma$ -ヒドロキシブチル酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩及びマンデレート (mandelates) 等の無機酸若しくは有機酸又は無機塩基と本発明の化合物との反応により調製される塩が、例示的な医薬上許容される塩として挙げられる。

#### 【0048】

本発明の化合物が塩基である場合、望ましい医薬上許容される塩は、技術上利用される適した方法のいずれか、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、又は、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピロビン酸 (pyrovic acid)、蔞酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸やガラクトロン酸等のピラノシジル酸、クエン酸や酒石酸等の $\alpha$ -ヒドロジイ酸 ( $\alpha$ -hydroxy acid)、アスパラギン酸やグルタミン酸等のアミノ酸、安息香酸や桂皮酸等の芳香族酸、p-トルエンスルホン酸やエタンスルホン酸等のスルホン酸等、有機酸での処理で調製されてよい。

本発明の化合物が酸である場合、望ましい医薬上許容される塩は、いずれかの適した方法、例えば、(1級、2級又は3級) アミン、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物等の無機塩基又は有機塩基での遊離酸の処理により調製されてよい。適した塩の例示として、グリシン及びアルギニン等のアミノ酸、アンモニア、1級、2級及び3級アミン、並びに、ピペリジン、モルホリン及びピペラジン等の環状アミンから誘導される有機塩、並びに、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから誘導される無機塩が挙げられる。

固体である薬剤の場合、当業者は本発明の化合物及び塩は、様々な結晶型又は多形性型で存在してもよく、その全ては、本発明及び特定式の範疇内にあることが意図されている。

#### 【0049】

本発明の薬剤は、治療上有効な量でプロテインキナーゼの調整又は調節により媒

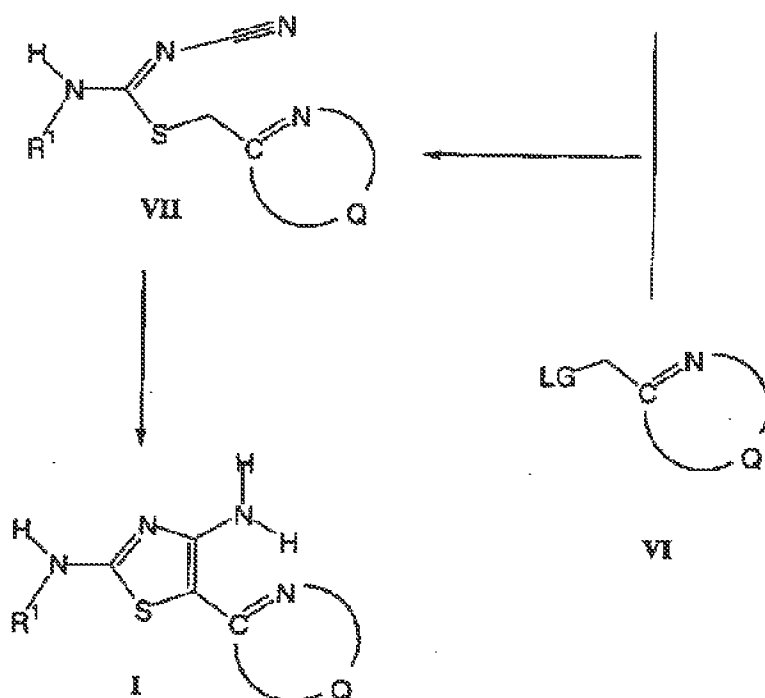
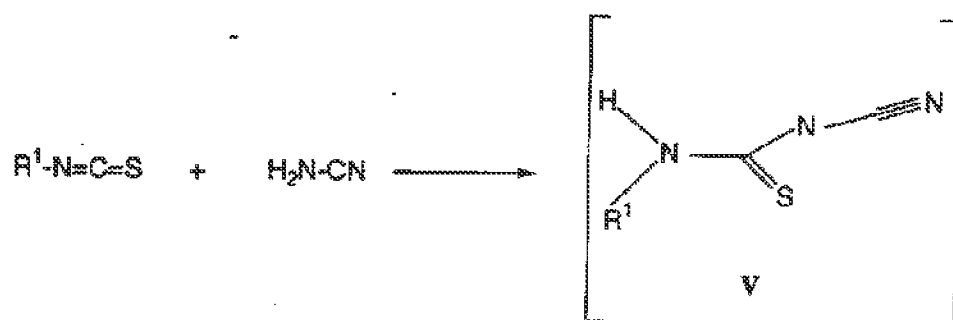
介された疾患の処置に使用されてよい。「有効な量」とは、上記処置を必要とする哺乳類に投薬された場合、1つ又は複数の、チロシンキナーゼ等のプロテインキナーゼ活性により媒介される疾患に対する処置を果たすのに十分な量を意味することが意図される。すなわち、例えば式Iの化合物、又は、その塩、活性代謝産物若しくはプロドラッグの治療上有効な量は、その活性により媒介された疾患症状を軽減又は緩和するような1つ又は複数のプロテインキナーゼ活性を調整、調節又は阻害するのに量的に十分なものである。上記量に該当する所定の薬剤量は、特定の化合物、疾患症状及びその重度、処置を必要とする哺乳類の個性（例えば体重）等の要素によって変化するであろうが、にもかかわらず当業者によって慣例で決定されうる。「処置」は、チロシンキナーゼ等の1つ又は複数のプロテインキナーゼ活性によって、感染したヒト等、哺乳類の疾患症状の少なくとも一部分の緩和を意味することが意図され、特に哺乳類が疾患症状に罹患しやすくなることが分かっているが、罹患していると診断されていない場合、疾患症状が哺乳類に生じることを予防する；疾患症状を調節及び／若しくは阻害する；並びに／又は、疾患症状を緩和することが挙げられる。

本発明の薬剤は、下記の反応経路及び合成スキームを使用して、利用しやすい開始物質を使用する技術上利用しやすい方法を用いて調製されてよい。

ある一般合成プロセスにおいて、式Iの化合物は、以下の反応スキームに従い調製される：

【0050】

【化27】



## 【0051】

例えば  $R^1-N=C=S$  等のイソチオシアネート及びシアナミドの溶液を、アセトニトリル等の適した溶媒中の1.1～1.5モル当量の1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(“DBU”)で、好適な温度(好ましくは室温)で約40～80分間反応させて、中間体Vを生じさせる。単離せずに、中間体Vを、同一条件下、更に0.5～24時間、式VIの化合物(式中LGは、クロロ、プロモ又はメシロキシ等、適した脱離基である)でさらに反応させて、式VIIの化合物を生じさせる。

ある例において、式VIIの化合物を単離させずに、室温～80℃の間の温度で、好ましくは50℃で、1～24時間連続した反応により式Iの化合物に直接変

換する。

# 【0052】

通常の後処理及び精製で、最終化合物 I が生じる。代替的に、式 V I I の化合物を単離、精製して、そして、カリウム t-ブトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、又は、リチウムジイソプロピルアミン等の適した塩基で、THF等の適した溶媒中で、0.5～24時間、-78℃～室温の温度で処理して、式 I の化合物に変換する。式 V I の様々な化合物は、市販されているか、既知のものであり、例えば、2-(クロロメチル)ベンズイミダゾール、2-(クロロメチル)キノリン、2-ピコリルクロライド、2-アセトアミド-4-(クロロメチル)チアゾール、6-(クロロメチル)-2-イソプロピルピリミジン-4-オール、4-(クロロメチル)-2-(4-クロロフェニル)チアゾール、3-(クロロメチル)-1,2,4-オキサゾール、3-(クロロメチル)-5-(3,5-ジメチルイソギザゾール-4-イル)-1,2,4-オキサゾール、3-ブromoメチル-6,7-ジメトキシ-1-メチル-2(1h)-キノキサリノン、2-クロロメチル-5-メトキシベンズイミダゾール、5-(tert-ブチル)-3-(クロロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール、5-(クロロ-3-(クロロメチル)-1,2,4-チアジアゾール、3-(クロロメチル)-5-(3-チエニル)-1,2,4-オキサジアゾール、5-[4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソオキサゾール、5-(クロロメチル)-3-[3,5-ジ(トリフルオロメチル)スチリル]-1,2,4-オキサジアゾール、5-クロロ-4-(クロロメチル)-1,2,3-チアジアゾール、5-(クロロメチル)-3-(4-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール、3-クロロ-2-(クロロメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン、5-(クロロメチル)-3-[(2-ピリジルスルホニル)メチル]-1,2,4-オキサゾール、3-(クロロメチル)-5-メチルイソオキサゾール、2-クロロメチル-4,6-ジメトキシピリミジン、3-(クロロメチル)-5-(4-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール、2-(クロロメチル)-5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニル-オキサゾール、3-クロロメチル

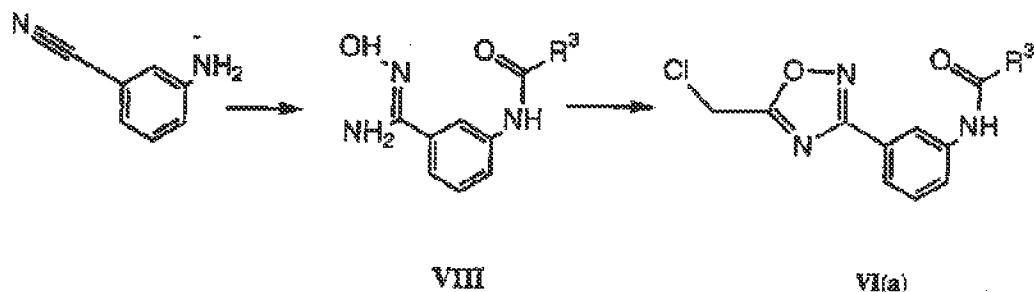
－1－（3，5－ジクロロフェニル）－5－メチル－1*h*－ピラゾール及び3－（クロロメチル）－5－（1，2，3－チアジアゾール－4－イル）－1，2，4－オキサジアゾールである。式VIの化合物は、当業者に既知の方法によっても調製されてよい。参照、例えば、本願引例として包括された、Myllari et al., J. Med. Chem., 35, 457-465 (1992); Baiocchi et al., Heterocyclic Chem., 16, 1469-1474 (1979)。

### 【0053】

式VIIの化合物は、3－アミノベンズニトリルの従来のアシル化を行い、その後エタノール又はイソプロパノール等の適した溶媒中、60～100℃で1～24時間ヒドロキシアミンと一緒に加熱することにより調製してよい。式VI（a）の化合物は、ジクロロメタン等の適した溶媒中、クロロアセチルクロライド及びジイソプロピルエチルアミン（“DIEA”）等の適した塩基で式VIIの化合物を処置することにより調製されうる。従来の水性の後処理により粗成物中間体が生じ、それをさらにジオキサン等の適した溶媒中、100℃で0.5～4時間加熱し、従来の単離、精製をした後、式VI（a）の化合物が生じる。

### 【0054】

### 【化28】



### 【0055】

式IIの化合物（式中、XはCであり、Y及びZは、独立してC、N又はOである）は、上記記載の一般的方法で調製されてもよい。約15～30℃に反応の内部温度を維持しながら、R<sup>1</sup>－イソチオシアネートのアセトニトリル溶液へ、シアナミドを添加し、その後DBUを添加する。1～2時間攪拌した後、式IIの

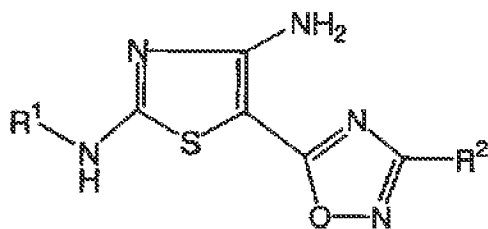


化合物で上述したような環化及び形成を可能にする適した反応物を、触媒反応量のテトラブチルアンモニウムイオジドの存在下に添加する。

例えば、3-クロロメチル-5-R<sup>2</sup>-[1, 2, 4]オキサジアゾール(VI(a))を、化合物VIIで、約2時間、約50℃で反応して、精製後、環化化合物II(a)が供される。

【0056】

【化29】



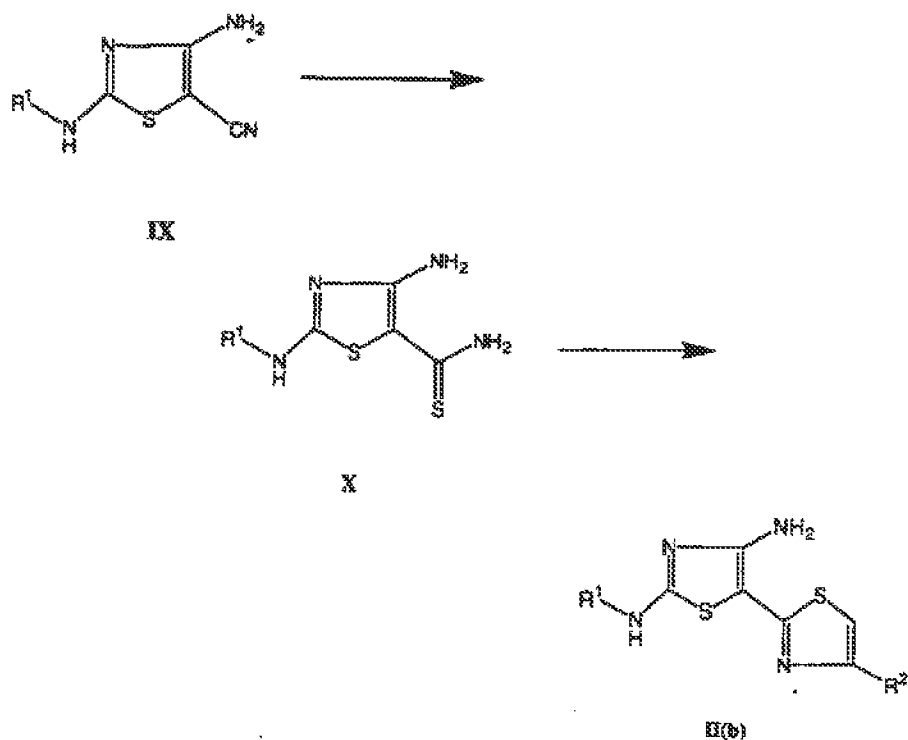
II(a)

【0057】

式II、III及びIVの発明の化合物は、以下の反応スキームで示された一般的方法等のその他のプロセスでも調製されてよい。

【0058】

【化30】



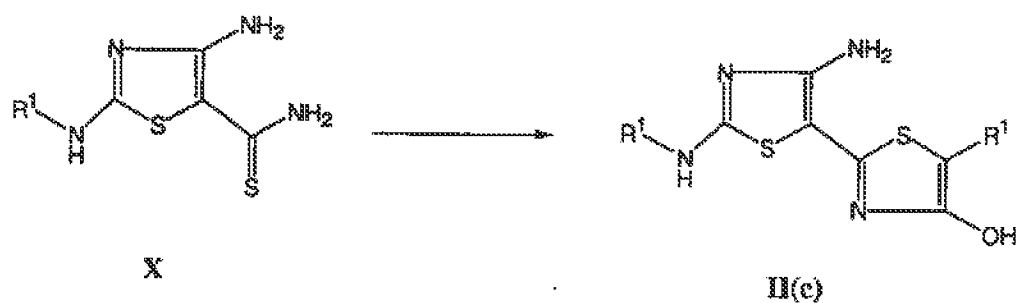
## 【0059】

式IIの化合物（式中、X及びYはCであり、ZはSである）は、好適な温度で適した溶媒中、好ましくは室温で、好ましくはアセトニトリル中、約40～80分間、 $R^1$ -イソチオシアナート及びシアナミドの溶液へDBUを添加して調製してよい。この反応混合液へ、プロモアセトニトリル及び追加のDBUを添加して、従来の後処理及び精製後、中間体2- $R^1$ -アミノ-4-アミノチアゾール-5-カルボニトリル中間体IXが生じる。約0℃でのトリエチルアミン／ピリジン中でのジヒドロゲンスルフィドとの中間体IXの反応により、中間体Xが生じる。化合物X及び2-プロモ-1- $R^2$ -エタノンのメタノール溶液を1晩室温で攪拌することにより、中間体Xは化合物II（b）に変換される。メタノール除去後、粗成物化合物II（b）を、従来の分離技術を使用して後処理し、シリカカラムクロマトグラフィーを使用して精製する。

式II（c）の化合物は、化合物II（b）の調製で記載したのと同様の条件下で、 $\alpha$ -プロモ酢酸エステル又は $\alpha$ -プロモアセトンで、それを反応して化合物Xから直接調製されてもよい。

【0060】

【化31】

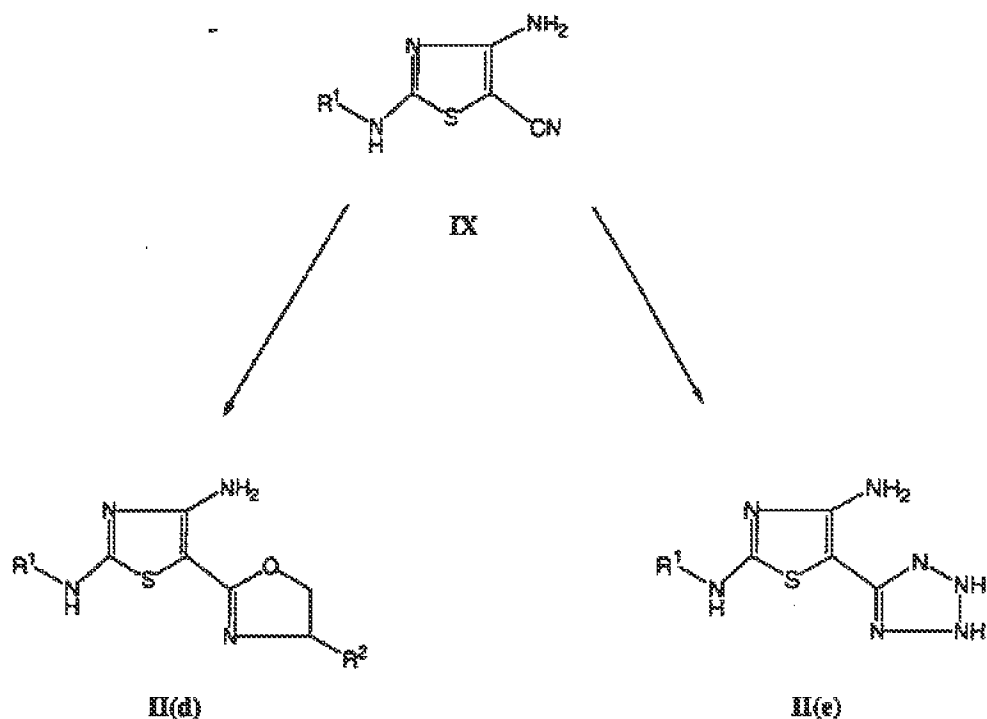


【0061】

適した2-アミノアルコール及び触媒反応量の $\text{ZnCl}_2$ で化合物IXを処理することにより、標準の酸後処理及びシリカカラムクロマトグラフィーで精製して、式II(d)の化合物は製造される。式II(e)の化合物は、トルエン等、IXの溶液、 $\text{TMSN}_3$ 及び触媒反応量の $\text{Bu}_2\text{SnO}$ の適した非極性溶媒中で還流して、化合物IXから調製されてもよい。還流後、溶媒を除去して、残渣を酢酸エチルで再溶解し、好適な酸水溶性で洗浄して、適した乾燥剤で乾燥させる。溶液の除去後、残渣をエチルエーテル中で粉碎して、化合物II(e)を濾過して回収する。

【0062】

【化32】



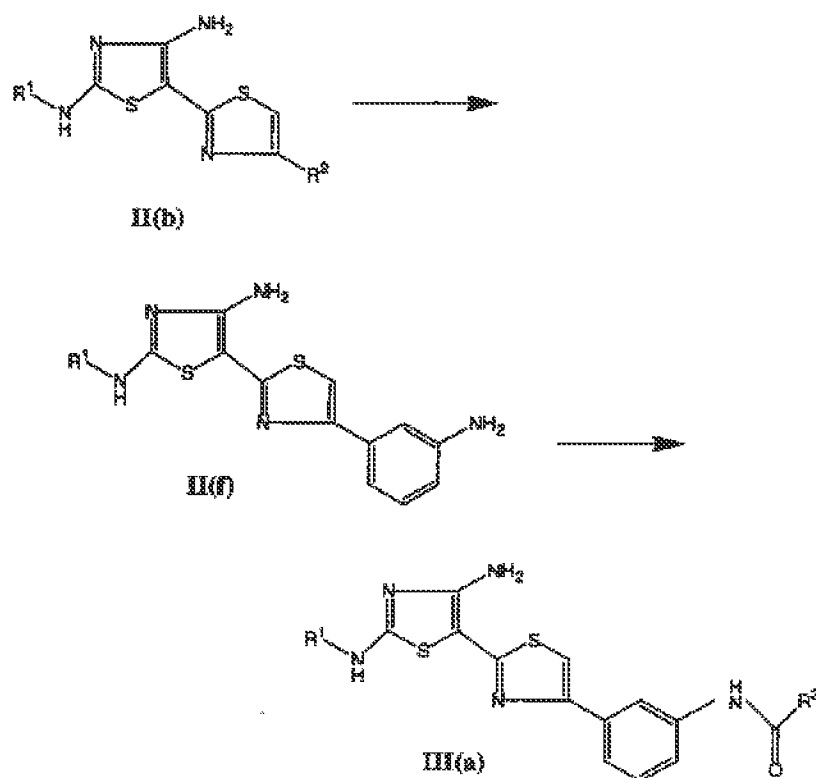
## 【0063】

式IIIの化合物は、ニトロ基に適した還元剤で還元し、アミノ置換フェニル（II（f））を形成することにより、化合物II（b）（式中 $R^2$ は3-ニトロフェニルである）から直接調製されてもよい。好ましくは、化合物II（b）（式中 $R^2$ は3-ニトロフェニルである）及び塩化スズの溶液を、不活性雰囲気下、ジメチルホルムアミド（「DMF」）中に溶解して、II（f）が形成されるまで、40～60℃の間で撹拌する。

中間体II（f）は、標準的なアシル化条件下で適したアシル化剤で反応させ、式III（a）の化合物を形成してよい。好ましいアシル化方法は、DMF及びテトラヒドロフラン（「THF」）中での化合物II（f）の溶解、ピリジン及び適した酸クロライド又はアシルクロロホルメートの-30℃～0℃での添加を伴う。反応は、プロトン源（例えば、メタノール等）で終息させて、C-18分取逆相HPLCで精製して、化合物III（a）を得る。

## 【0064】

## 【化33】



# 【0065】

式 I のその他の化合物は、上述した一般的な方法又は本明細書の実施例で記載された詳細な方法と類似した方法で調製されてよい。受容体に対する本発明の化合物の親和性は、極めて近接したリガンドの多数のコピーを付与、好ましくは担体部分 (m o i e t y) により付与された足場材料 (s c a f f o l d i n g) を使用することにより強化されうる。このような多原子価化合物を最適な基間間隔で付与することで受容体との結合が向上する。参照、例えば L e e e t a l . , B i o c h e m , 23, 4255 (1984)。多原子価及び間隔は、適した担体部分又はリンカー・ユニットの選択によって調節されうる。上記部分として、本発明の化合物に関連する官能基と反応されうる様々な官能基を含有する分子支持体が挙げられる。もちろん、さまざまな担体が使用され、B S A や H A S 等のタンパク質、例えばペンタペプチド、デカペプチド、ペンタデカペプチド等の多数のペプチド等が挙げられる。ペプチド又はタンパク質は、側鎖に遊離アミノ基を含有するアミノ酸残基を必要な数含有しうる；しかしながら、メルカプト

基又はヒドロキシ基等のその他の官能基は適した結合を得るのにも使用されうる。

#### 【0066】

受容体、FGF、CDK複合体、TEK、CHK1、LCK及びFAK等に関連するプロテインキナーゼ活性を強力に調節、調整又は阻害して、腫瘍起因性血管形成及び／又は細胞増殖を阻害する化合物は、望ましい、そして本発明のある好ましい実施形態である。本発明は、発明の薬剤を投与して、例えば哺乳類組織中でプロテインキナーゼ活性を調節又は阻害する方法にもさらに関する。キナーゼ活性等、プロテインキナーゼ活性の調節剤としての本発明の化合物の活性は、生体内アッセイ及び／又は試験管内アッセイ等、当業者に利用できるいずれかの方法で測定されてよい。活性測定のための適したアッセイの例として、Parasit C. et al., Biochemistry, 37, 16788-16801 (1998); Jeffrey et al., Nature, 376, 313-320 (July 27, 1995); WIPO国際公報 No. WO97/34876; WIPO国際公報 No. WO96/14843等に記載されたものが挙げられる。これらの性質は、以下の実施例で示した生物学的試験方法を1つ又は複数使用して評価してよい。

本発明の活性剤は、以下の医薬組成物中に処方されてよい。本発明の医薬組成物は、有効な調整、調節又は阻害の量の式I、II、III又はIVの化合物、及び、不活性な医薬上許容できる担体又は賦形剤を含有する。ある医薬組成物の実施形態において、プロテインキナーゼ調整に関わる治療上の利点を付与する為に、本発明の薬剤を有効量付与する。「有効量」とは、プロテインキナーゼの効果が最小限調節される量を意味する。この組成物は、非経口投与又は経口投与等の投与形態に好適な単位投薬量型で調製される。

発明の薬剤は、活性成分として治療上有効な量の薬剤（例えば式Iの化合物）と、従来の方法に従った好適な医薬基剤又は賦形剤とを組み合わせで調製される従来の投薬量型で投与される。この手法は、必要な調製に好適な成分を、攪拌、粉碎、及び、圧縮又は溶解することを伴ってよい。

#### 【0067】

使用される医薬基剤は固体又は液体のいずれかであってよい。固体基剤の例として、ラクトース、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などがある。液体基剤の例として、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、水などがある。同様に、基剤又は賦形剤として、単独又はワックス、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルメタクリレートなどと一緒にしたグリセリルモノステアレート、グリセリルジステアレート等の技術上知られている時間遅延物質又は時間解離物質を挙げてよい。

様々な医薬型が使用されうる。すなわち、固体基剤が使用される場合、調剤は、錠剤化して、粉末型若しくはペレット型、又は、トローチ型若しくはトローチ剤型で硬ゼラチンカプセル中に配置されてよい。固体基剤の量は変化してよいが、一般に約25mg～約1gである。液体基剤を使用する場合、調剤はシロップ型、エマルジョン型、軟ゼラチンカプセル型、アンプル又は容器中の滅菌注入溶液型若しくは懸濁液型、又は、非水溶性液体懸濁液型にされよう。

適した水溶性投薬量型を得る為に、本発明の薬剤の医薬上許容される塩は、コハク酸又はクエン酸の0.3M溶液等、有機酸又は無機酸の水溶液中に溶解される。可溶塩型が利用できない場合、薬剤は適した共溶媒又は共溶媒の組み合わせ中に溶解されてよい。適した共溶媒の例として、総体積の0～60%範囲の濃度である、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール300、ポリソルベート80、グリセリン等が挙げられるが、限定されない。例示的な実施形態において、式Iの化合物はDMSO中に溶解され、水に希釈される。組成物は、水又は等張圧食塩水又はデキストロース溶液等の好適な水溶性賦形剤中にある活性成分の塩型の溶液型でもよい。

#### 【0068】

本発明の組成物で使用される薬剤の実際の投薬量は、使用される特定の複合体、処方される特定の組成物、投与形態、処置すべき特定の部位、宿主及び疾患に従って変化するであろうことが好適である。所定の条件に対する最適な投薬量は、薬剤の実験データに鑑み従来の投薬量決定試験を使用して、当業者によって確かめられうる。経口投与の場合、一般に使用される例示的な1日の投薬量は、好

適な間隔で繰り返し変えられる処置のクールで、約0.001～約1000mg/kg体重である。プロドラッグの投与は、完全な活性型の重量濃度と化学的に等量である重量濃度で典型的に投与される。

本発明の組成物は、例えば混合、攪拌、粉碎、糖衣錠製造、糊状化、乳化、カプセル封入化、封入又は凍結乾燥等の従来の技術を使用して、医薬組成物を調製するのに一般的に知られた方法で製造されてよい。医薬組成物は、活性化合物を医薬上使用されうる調剤に加工することを容易にする補形薬又は補助剤から選択されてよい生理学的に許容される基剤を1つ又は複数使用した従来の方法で処方されうる。

#### 【0069】

適正な処方、選択した投与経路に依存する。本発明の薬剤は、注入のために水溶液、好ましくは、Hanksの溶液、Ringerの溶液又は生理学的食塩水緩衝液等、生理学的適合性のある緩衝液中に処方されてよい。経粘膜投与のために、透過すべき障壁に好適な浸透剤が処方中に使用される。上記浸透剤は、技術上一般に知られている。

経口投与の為に、化合物は活性化合物と技術上既知の医薬上許容される基剤とを組み合わせる容易に処方されうる。上記基剤によって、本発明の化合物は、錠剤、ピル、糖衣錠、カプセル、液体、ジェル、シロップ、スラリー、懸濁液等として、処置すべき患者による経口摂取のために処方されることが可能となる。経口使用のための医薬調剤は、活性成分（薬剤）と混合して固体補形薬を使用し、任意に得られた混合物を粉碎して、そして必要な場合、適した補助薬を添加した後、粉末混合物を加工して、錠剤内殻又は糖衣錠内殻を得ることによって得られうる。適した補形薬として；ラクトース、スクロース、マンニトール又はソルビトール等、糖等のフィラー；例えば大豆デンプン、小麦デンプン、米デンプン、イモデンプン、ゼラチン、ガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、又は、ポリビニルピロリドン（PVP）等のセルロース調剤が挙げられる。必要な場合、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウム等のそれらの塩等、分解剤を添加してよい。



糖衣錠内殻は、適したコーティングと一緒に付与される。この目的の為に、任意にアラビアゴム、ポリビニルピロリドン、カーボポールジェル（c a r b o p o l g e l）、ポリエチレングリコール及び／若しくは二酸化チタン、ラッカー溶液、並びに、適した有機溶媒又は溶媒混合液を任意に含有してよい濃縮糖溶液が使用されうる。色素又は顔料を、活性剤の識別又は様々な組み合わせを特徴付けるために、錠剤又は糖衣錠のコーティングへ添加されてよい。

経口で使用されうる医薬調剤は、ゼラチンから製造される p u s h - f i t カプセル、並びに、ゼラチン及びグリセロール又はソルビトール等の可塑剤から製造される軟封入カプセルが挙げられる。p u s h - f i t カプセルは、ラクトース等のフィラー、デンプン等の結合剤、及び／又は、タルク若しくはステアリン酸マグネシウム等の滑剤、並びに、任意に安定剤と混合した活性成分を含有しうる。軟カプセル中、活性剤は、脂肪油、液体パラフィン若しくは液体ポリエチレングリコール等の適した液体中に溶解又は懸濁されてよい。さらに、安定剤が添加されうる。経口投与用の処方は、全て上記投与に適した投薬量にすべきである。口内投与のために、組成物は従来の方法で処方される錠剤型又はトローチ剤型であってよい。

鼻腔内又は吸入投与のため、本発明の使用のための化合物は、例えばジクロロジフロオロメタン、トリクロロフロオロメタン、ジクロロテトラフロオロメタン、二酸化炭素又はその他の適したガス等の適した高压ガスを使用して、圧縮化パック又はネブライザーからのエアゾールスプレー押し出し型で一般的に運ばれる。圧縮化エアゾールの場合、投薬量単位は、計量した量を運ぶバブルを付与して決定してよい。吸入器又は吹き入れ器等の中で使用するゼラチンのカプセル及び薬包は、化合物の粉末混合及びラクトース又はデンプン等の適した粉末主剤を含有して処方されうる。

化合物は、巨丸注入又は連続注入等の注入による非経口投与で投与してよい。注入の為の処方は、例えばアンプル又は多投薬量容器中で保存剤を追加して単位投薬量型で供してよい。組成物は、油状賦形剤又は水溶性賦形剤中で懸濁液、溶液、又はエマルション等の型にしてよく、また懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤等の処方剤を含有してよい。

**【0070】**

非経口投与のための医薬処方として、水溶性型の活性化合物の水溶液が挙げられる。さらに、活性剤の懸濁液は好適な油状注入懸濁液として調製されうる。適した脂溶性溶媒又は賦形剤として、ゴマ油等の脂肪油、オレイン酸エチル又はトリグリセリド等の合成脂肪酸エステル又はリポソームが挙げられる。水溶性注入懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール又はデキストラン等、懸濁液の粘性を向上する物質を含んでよい。任意に、懸濁液は、化合物の溶解性を向上させ高度に濃縮した溶液の調製を可能にする適した安定剤又は薬剤を含有してもよい。

眼への投与の為、式 I、II、III 又は IV の化合物は、前部小室、後部小室、硝子体、水様液、硝子液、角膜、虹彩／毛様体、水晶体、脈絡膜／網膜及びセレラ (sclera) 等、眼の角膜部分及び内部部分を化合物が浸透するのを可能とするのに十分な時間、眼の表面と接触し続けるような、医薬上許容される眼賦形剤中に運ばれる。医薬上許容される眼賦形剤は、軟膏、野菜油又はカプセル封入物質でよい。本発明の化合物は硝子液及び水様液中へ直接注入されてもよい。

代替的に、活性成分は、使用前に、例えば滅菌無発熱物質水等の適した賦形剤で構築用の粉末型にしてよい。例えば、ココア・バター又はその他のグリセリド等、従来の座薬主剤を含有する座薬又は停留浣腸剤等の直腸組成物中に化合物を処方してもよい。

**【0071】**

上記処方の他、化合物は、貯留物調剤として処方されてもよい。上記長時間作用処方は、(例えば、皮下、筋内若しくは眼内) 移植又は筋内注入によって投与されうる。このように、例えば、(例えば、許容される油中のエマルションとして) 適した重合物質又は疎水性物質、又は、例えば難溶性塩等の難溶性誘導体としてイオン交換樹脂で処方されてよい。

疎水性化合物用の医薬主剤は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー及び水相を含有する共溶媒系である。共溶媒系は、VPD 共溶媒系でよい。VPD は、3 % w/v ベンジルアルコール、8 % w/v 非極性界面活

性剤ポリソルベート80、及び、65%w/vポリエチレングリコール300、残りは無水エタノールでメスアップした溶液である。VPD共溶媒系（VPD：5W）は、水溶液中に5%デキストロースで1：1に希釈したVPDを含有する。この共溶媒系は、疎水性化合物によく溶解し、それ自体は全身投与において低毒性を示す。本来、共溶媒系の割合は、その溶解性及び毒性の性質を損なうことなく大きく変化されてよい。その上、共溶媒組成物の特性は変化されうる：例えば、別の低毒性非極性界面活性剤は、ポリソルベート80の代わりに使用されてよい；ポリエチレングリコールの分画サイズは変更されてよい；その他の生物適合性ポリマーをポリエチレングリコール、例えばポリビニルピロリドンに置換してよい；そして、その他の糖又は多糖をデキストロースに置換してよい。

代替的に、疎水性医薬化合物用の別の運搬系を使用してよい。リポソーム及びエマルションは、疎水性薬品用の運搬賦形剤又は主剤の例として知られている。通常毒性が大きくなる代償があるが、ジメチルスルホキシドなどの一定の有機溶媒も使用されてよい。さらに、化合物は、治療薬剤を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスなど維持放出系を使用して運ばれてよい。様々な維持放出物質が確立されており、当業者に知られている。維持放出カプセルは、その化学的性質に応じて、数週間～約100日までの間化合物を放出する。治療薬剤の化学性質及び生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化の為のさらなる方法が用いられてよい。

医薬組成物は、適した固体相若しくはゲル相の主剤又は賦形剤も含有してもよい。そのような主剤又は賦形剤の例として、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン及びポリエチレングリコール等のポリマー等が挙げられる。

本発明の化合物で医薬上適合性のある対カチオンとの塩として付与してよいものがある。医薬上適合性のある塩は、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸等の多くの酸で形成されてよい。塩は、該当する遊離塩基型より水溶液又はその他のプロトン性溶媒中でより溶解しやすい傾向がある。

本発明の好ましい化合物の調製は、以下の実施例中で詳細に記載しているが、記載の化学反応は、多数の本発明のその他のプロテインキナーゼ阻害剤を調製する

のに容易に適用されてよいことを、当業者は認識するであろう。例えば、干渉基を適当に保護、技術上知られている別の適した試薬に変更、又は、反応条件に慣例の改良を講じる等、当業者に明らかな改良により、本発明の例示されていない化合物の合成を首尾よく行うことができる。代替的に、明細書開示又は技術上知られている別の反応は、別の本発明の化合物の調製への適用性を有するものとして認識されよう。

#### 【0072】

##### 実施例

以下に示す実施例において、他に記載のない限りは全ての温度は摂氏、全ての部及びパーセントは重量で示した。試薬はアルドリッチ・ケミカルカンパニー又はランカスター・シンセシス・リミテッドのような市販の供給業者から購入し、他に記載のない限りは更なる精製を行わずに使用した。テトラヒドロフラン（THF）及びN，N-ジメチルホルムアミド（DMF）はアルドリッチより Sure シール瓶で購入し、受領したもののまま使用した。全ての溶媒は、他に記載のない限りは当業者に公知の標準的な方法で精製した。

#### 【0073】

以下に示す実験は、通常、窒素による加圧下、又は、乾燥管を用い、（他に記載のない限りは）室温、無水溶媒中で行い、反応フラスコにはシリンジを通して基質及び試薬を導入するためのゴム隔壁をつけた。ガラス器具はオープン乾燥、及び／又は、加熱乾燥を行なった。分析的薄層クロマトグラフィー（TLC）は、ガラス支持シリカゲル 60 F 254 プレート Analtech（0.25 mm）で行い、適当な溶媒比（v/v）で溶出し、適当な位置に表示した。反応は TLC で分析し、出発物質の消費により判断して終了した。

#### 【0074】

チッププレートの視覚化は p-アニスアルデヒドスプレー試薬、又は、ホスホリブデン酸試薬（アルドリッチ・ケミカル、エタノール中 20 重量％）により行い、加熱により活性化した。仕上げは、通常、他に記載のない限りは、反応溶媒又は抽出溶媒で反応容量を 2 倍にし、抽出容量の 25 % 容量の記載の水溶液で洗浄することにより行なった。生成物溶液は、溶媒の濾過及びロータリーエバポレ

ーターでの減圧下蒸発の前に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下除去した、と記載した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (Still et al., J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)) は、ベッカー (Backer) グレードフラッシュシリカゲル (47-61  $\mu\text{m}$ ) 及びシリカゲルを用いて行なった：粗原料の比は、他に記載のない限りは約20：1～50：1であった。

加水分解は実施例に記載の圧力、又は、常圧で行なった。

#### 【0075】

<sup>1</sup> H-NMRスペクトルは300MHzで操作のBruker 機器で記録し、<sup>1</sup>

<sup>3</sup> C-NMRスペクトルは75MHzで操作して記録した。NMRスペクトルはクロロホルムを対照標準 (7.25 ppm及び77.00 ppm) として用いたCDCl<sub>3</sub> 溶液 (ppmで記載)、又は、CD<sub>3</sub>OD (3.4並びに4.8 ppm及び49.3 ppm) として、適当な場合には内部テトラメチルシラン (0.00 ppm) を用いて得た。他のNMR溶媒を必要により使用した。多重ピークが報告された場合には以下の省略形を使用した：s (シングレット)、d (ダブルレット)、t (トリプレット)、m (マルチプレット)、br (ブロードンド)、dd (ダブルレットでダブルレット)、dt (トリプレットでダブルレット)。カップリング定数が与えられている場合にはヘルツ (Hz) で示した。

#### 【0076】

赤外 (IR) スペクトルはPerkin-Elmer FT-IRスペクトロメーターにより、ニートオイル、KBrペレット、又は、CDCl<sub>3</sub> 溶液として記録し、与えられている場合には波数 ( $\text{cm}^{-1}$ ) で示した。質量スペクトルはL SIMS又はエレクトロスプレーにより得た。全ての融点 (mp) は、補正されていない。

#### 【0077】

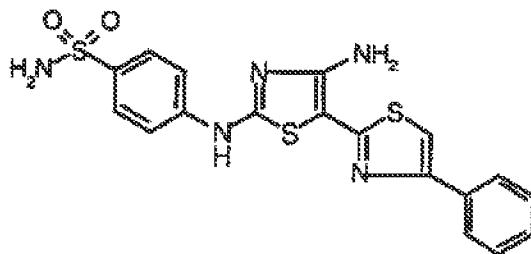
#### 実施例A (1)

#### 【0078】

4, (4'-アミノ-4-フェニル-[2, 5'] ビチアゾリル2'-イルアミノ)-ベンゼンスルホンアミド

【0079】

【化34】



【0080】

出発物質を以下の工程（i）及び（i i）を用いて調製した。

【0081】

工程（i）：DBU（0.83 g, 5.5 mmol）を4-（アミノスルホニル）フェニルイソチオシアネート（1.12 g, 5.0 mmol）及びシアンアミド（0.23 g, 5.5 mmol）のアセトニトリル溶液（50 ml）に添加し、得られた混合液を室温で60分攪拌した。反応混合液にプロモアセトニトリル（0.66 g, 5.5 mmol）、次いで30分後にDBU（0.83 g, 5.5 mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧除去し、残渣をEtOAc（200 ml）に溶解した。EtOAc溶液を0.1 NのHCl（150 ml x 3回）及び食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc）で精製し、0.73 g（48%）の2-（4-アミノスルホニルフェニル）アミノ-4-アミノチアゾール-5-カルボニトリルを得た。

【0082】

工程（i i）：2-（4-アミノスルホニルフェニル）アミノ-4-アミノチアゾール-5-カルボニトリル（0.59 g, 2 mmol）の20%トリエチルアミン/ピリジン（50 ml）溶液に、氷水温度で30分間硫化水素ガスを通気した。その後、反応溶液を密閉し、室温で一晩攪拌した。アルゴンガスを反応溶液に60分間通気して硫化水素を置換し、その後溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAcに溶解し、EtOAc溶液を5%クエン酸（50 ml x 3）その後食塩

水で洗浄した。溶媒を減圧下除去し、残渣をEt<sub>2</sub>Oで粉碎した。生成物、2-(4-アミノスルホニルフェニル)アミノ-4-アミノチアゾール-5-カルボチオアミドは濾過により集めた(0.56g, 95%)。

#### 【0083】

表題の化合物を調製するために、2-(4-アミノスルホニルフェニル)アミノ-4-アミノチアゾール-5-カルボチオアミド(164mg, 0.5mmol)及び $\alpha$ -ブromoアセトフェノン(110mg, 0.55mmol)のメタノール溶液(20ml)を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣をEtOAc(50ml)に溶解した。EtOAc溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>(10ml)、その後食塩水で洗浄した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4-(4'-アミノ-4-フェニル-[2, 5'])ピチアゾリル2'-イルアミノ)-ベンゼンスルホンアミドを得た。Mp 233-235°C (decomp.). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 4H), 7.44-7.25 (m, 4H). ESI-MS (MH<sup>+</sup>): 430; (M-H<sup>-</sup>): 428.

#### 【0084】

Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>: C, 50.33; H, 3.52; N, 16.30; S, 22.39. Found: C, 50.62; H, 3.54; N, 16.03; S, 22.12.

#### 【0085】

実施例A(1)を調製するのに用いたのと類似の方法で、以下の実施例A(2)からA(71)を調製した。

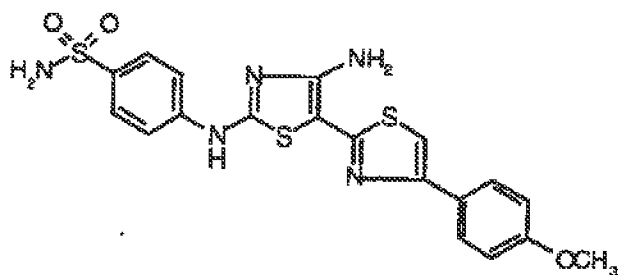
#### 【0086】

##### 実施例A(2)

4-[4'-アミノ-4-(4-メトキシーフェニル)-[2, 5']ピチアゾリル2'-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

#### 【0087】

#### 【化35】



## 【0088】

mp 195–198°C. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.78 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.75 (s, 4H), 7.13 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.86 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H). FABMS (MH<sup>+</sup>) : 460.

## 【0089】

Anal. Calcd for C<sub>18</sub> H<sub>15</sub> N<sub>5</sub> O<sub>2</sub> S<sub>3</sub> : C, 50.33; H, 3.52; N, 16.30; S, 22.39. Found : C, 50.62; H, 3.54; N, 16.03; S, 22.12.

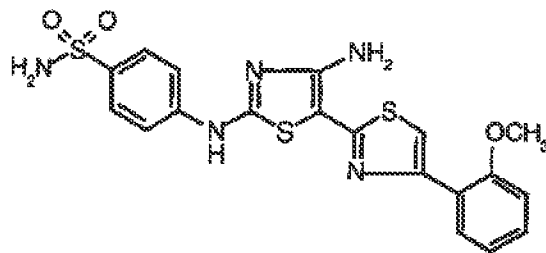
## 【0090】

実施例A (3)

4-〔4'-アミノ-4-(2-メトキシフェニル)-〔2,5'〕ピチアゾリル2'-イルアミノ〕-ベンゼンスルホンアミド

## 【0091】

## 【化36】



## 【0092】

mp 231–235°C (decomp). R<sub>f</sub> (75% EtOAc/Hex) =



0.56.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.10 (dd,  $J=7.79, 1.73\text{ Hz}$ , 1H), 7.79–7.70 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.25–7.19 (m, 1H), 7.03–6.93 (m, 2H), 3.84 (s, 3H). FABMS ( $\text{MH}^+$ ) : 460.

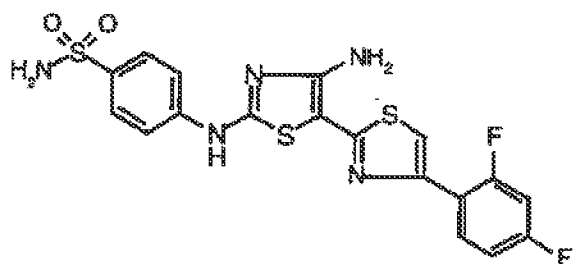
【0093】

実施例A (4)

4-[4'-アミノ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-[2,5']ピチアゾリル2'-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

【0094】

【化37】



【0095】

mp 233–238°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.26–8.21 (m, 1H), 7.88 (s, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.14–7.07 (m, 2H). ESIMS ( $\text{MH}^+$ ) : 466; [ $\text{M}-\text{H}^-$ ] : 464.

【0096】

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$  : C, 45.73; H, 2.94; N, 14.82; S, 20.35. Found : C, 45.82; H, 2.78; N, 14.77; S, 20.38.

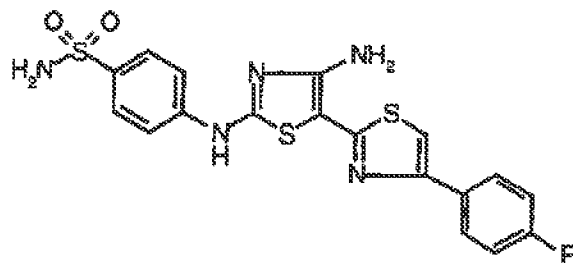
【0097】

実施例A (5)

4-[4'-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-[2,5']ピチアゾリル2'-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

【0098】

## 【化38】



## 【0099】

mp 254–257°C. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.01–7.91 (m, 2H), 7.88–7.76 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.20–7.09 (m, 2H).

## 【0100】

Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>: C, 48.31; H, 3.15; N, 15.65; S, 21.49. Found: C, 48.40; H, 3.26; N, 15.44; S, 21.68.

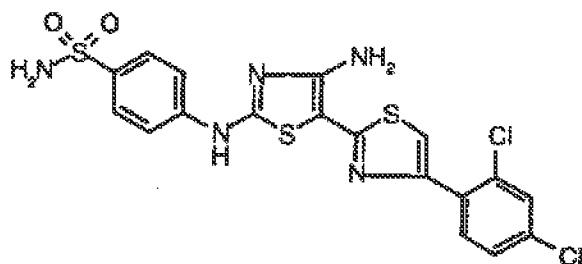
## 【0101】

## 実施例A(6)

4-〔4'-アミノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-〔2,5'〕ビチアゾリル2'-イルアミノ〕-ベンゼンスルホンアミド

## 【0102】

## 【化39】



## 【0103】

mp 173–175°C (decomp). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.9

7-7.93 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 4H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H). FABMS ( $MH^+$ ): 498.

【0104】

Anal. Calcd for  $C_{18}H_{13}ClN_5O_2S_3$ : C, 43.38; H, 2.63; N, 14.05; S, 19.30. Found: C, 43.32; H, 2.78; N, 13.84; S, 19.06%.

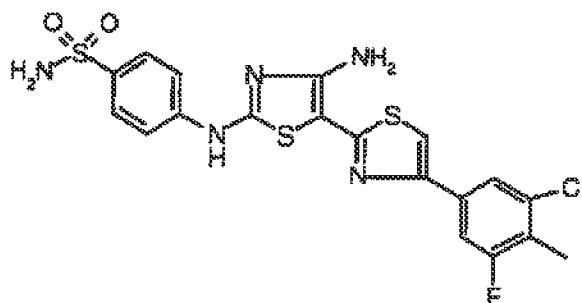
【0105】

実施例A (7)

4-[4'-アミノ-4-(3-クロロ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-[2,5']ピチアゾリル2'-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

【0106】

【化40】



【0107】

mp 208-212°C.  $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.63 (s, NH), 7.95 (t,  $J=8.42$  Hz, 1H), 7.73 (q,  $J=9.00$  Hz, 4H), 7.55 (d,  $J=2.32$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J=8.55$  Hz, 1H), 7.17 (s,  $NH_2$ ), 6.96 (s,  $NH_2$ ), 2.28 (s, 3H). ESIMS ( $MH^+$ ): 496.

【0108】

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{15}ClFN_5O_2S_3$ : C, 46.01; H, 3.05; N, 14.12; S, 19.12. Found: C, 45.93; H, 3.23; N, 13.86; S, 19.47.

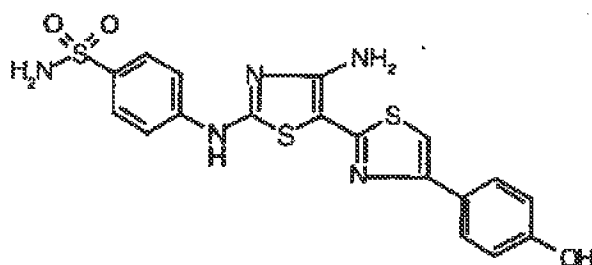
## 【0109】

実施例A (8)

4-〔4'-アミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-〔2, 5'〕ピチアゾリル2'-イルアミノ〕-ベンゼンスルホンアミド

## 【0110】

## 【化41】



## 【0111】

mp 168-170°C (decomp). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.83 (s, 4H), 7.79-7.76 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.85-6.82 (d, J=8.46 Hz, 2H). FAB MS (MH<sup>+</sup>): 446.

## 【0112】

Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O: C, 47.56; H, 3.55; N, 15.41; S, 21.16. Found: C, 47.87; H, 3.59; N, 15.09; S, 21.11.

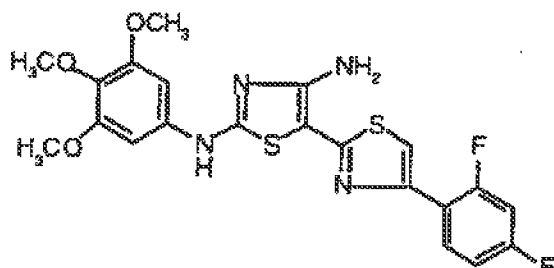
## 【0113】

実施例A (9)

4-(2,4-ジフルオロフェニル)-N<sup>2'</sup>-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-〔2, 5'〕ピチアゾリル2', 4'-ジアミン

## 【0114】

## 【化42】



## 【0115】

mp 180–183°C (decomp).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.26–8.23 (m, 1H), 7.41 (d,  $J=2.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.13–7.05 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.78 (s, 3H). FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 476.

## 【0116】

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ : C, 52.93; H, 3.81; N, 11.76; S, 13.46. Found: C, 52.81; H, 3.72; N, 11.58; S, 13.45.

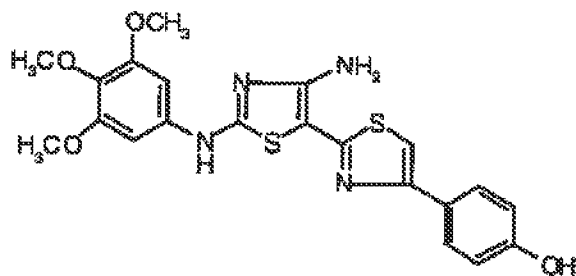
## 【0117】

実施例A (10)

4-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-(2,5')ピチアゾリル4-イル]フェノール

## 【0118】

## 【化43】



## 【0119】

mp 129–133°C (decomp).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.8

0 (d,  $J=8.09\text{Hz}$ , 2H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.86 (d,  $J=8.09\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (s, 6H), 3.78 (s, 3H). ESIMS ( $\text{MH}^+$ ): 457; ( $\text{M}-\text{H}$ ): 455.

【0120】

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1.0\text{Et}_2\text{O}$ : C, 56.58; H, 5.70; N, 10.56; S, 12.08. Found: C, 56.27; H, 5.48; N, 10.69; S, 12.00.

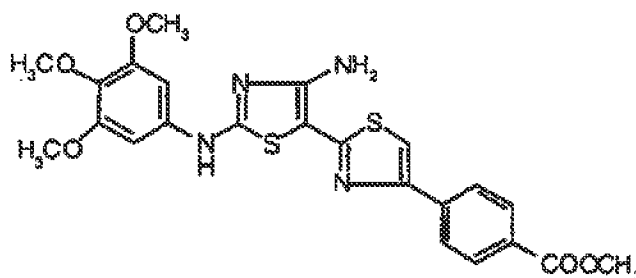
【0121】

実施例A (11)

4-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-ベンゾイックアシッドエチルエステル

【0122】

【化44】



【0123】

mp 240-245°C (decomp).  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.18-8.16 (d,  $J=8.46\text{Hz}$ , 2H), 8.09-8.06 (d,  $J=8.09\text{Hz}$ , 2H), 7.06 (s, 1H), 4.38 (q,  $J=7.35\text{Hz}$ , 2H), 3.85 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 1.41-1.37 (t,  $J=6.99\text{Hz}$ , 3H). FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 513.

【0124】

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.3\text{Et}_2\text{O}$ : C, 56.59; H, 5.09; N, 10.48; S, 11.99. Found: C, 56.24; H, 4.83; N, 10.26; S, 11.86.

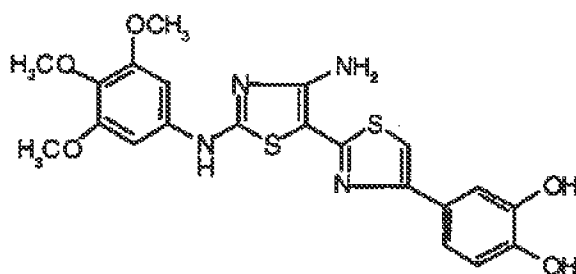
【0125】

実施例A (12)

4-〔4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-  
〔2,5'〕ピチアゾリル4-イル〕-ベンゼン-1,2-ジオール

【0126】

【化45】



【0127】

mp 132-137°C (decomp).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.42-7.41 (d,  $J=2.20\text{ Hz}$ , 1H), 7.32-7.28 (dd,  $J=7.65, 1.84\text{ Hz}$ , 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.85-6.82 (d,  $J=8.45\text{ Hz}$ , 1H), 3.90 (s, 6H), 3.78 (s, 3H). FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 473.

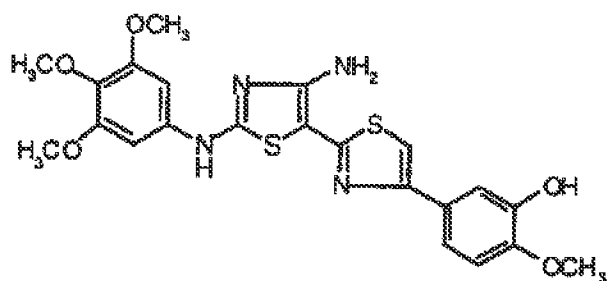
【0128】

実施例A (13)

4-〔4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-  
〔2,5'〕ピチアゾリル4-イル〕-2-メトキシフェノール

【0129】

【化46】



## 【0130】

mp 202–203°C. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, J=2.11 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.97 (d, J=2.10 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.76 (s, 3H). FABMS (MH<sup>+</sup>) : 487.

## 【0131】

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> : C, 54.31; H, 4.56; N, 11.51; S, 13.18. Found : C, 54.52; H, 4.70; N, 11.26; S, 13.32.

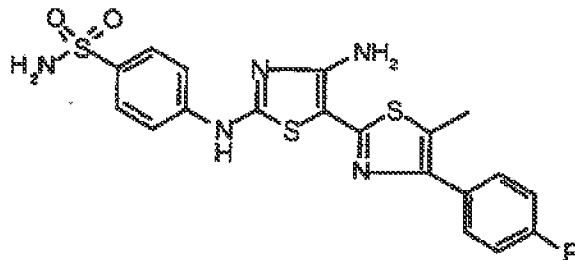
## 【0132】

実施例A (14)

4-[4'-アミノ-4-(4-フルオロ-4-フェニル)-5-メチル-[2,5']ピチアゾリル2'-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

## 【0133】

## 【化47】



## 【0134】



mp 145–148°C (decomp). <sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.90–7.82 (m, 4H), 7.76–7.70 (m, 2H), 7.22–7.17 (m, 2H), 2.56 (s, 3H). HRFABMS: Calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) : 461.0450. Found: 461.0466.

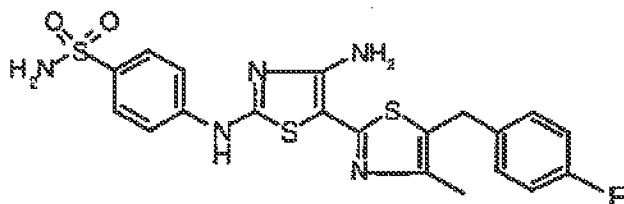
【0135】

実施例A (15)

4-[4'-アミノ-5-(4-フルオロベンジル)-4-メチル-[2,5']ピチアゾリル2'-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

【0136】

【化48】



【0137】

mp 130–135°C (decomp). <sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.76–7.68 (m, 4H), 7.17–7.12 (m, 2H), 6.97–6.90 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

【0138】

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub> : C, 50.51; H, 3.81; N, 14.73; S, 20.23. Found: C, 50.40; H, 3.73; N, 14.64; S, 20.37.

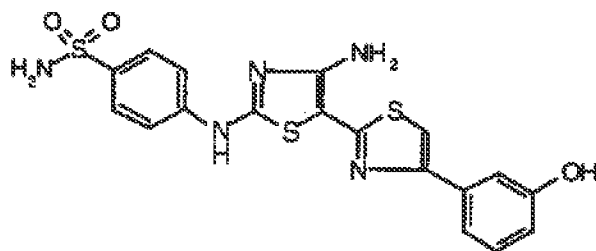
【0139】

実施例A (16)

4-[4'-アミノ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-[2,5']ピチアゾリル2'-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

【0140】

## 【化49】



## 【0141】

mp 205–209°C (decomp). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.94–7.81 (m, 4H), 7.43–7.39 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (t, J=8.17 Hz, 1H), 6.80–6.75 (m, 1H). FABMS (MH<sup>+</sup>) : 445.

## 【0142】

Anal. Calcd for C<sub>18</sub> H<sub>15</sub> N<sub>5</sub> O<sub>3</sub> S<sub>3</sub> : C, 48.53; H, 3.39; N, 15.72; S, 21.59. Found : C, 48.74; H, 3.47; N, 15.44; S, 21.31.

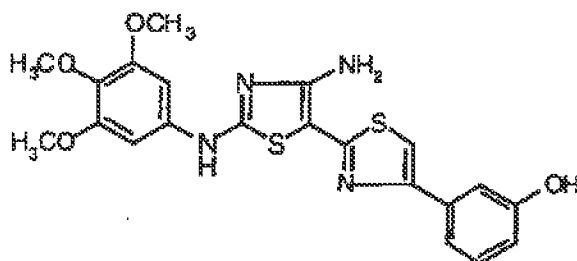
## 【0143】

実施例A (17)

3-[[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ビチアゾリル4-イル]フェノール

## 【0144】

## 【化50】



## 【0145】

mp 226–230°C. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.43–7.41 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.28–7.23 (m, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.80–6.77 (m, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.78 (s, 3H). FABMS (MH<sup>+</sup>) : 456.

【0146】

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> : C, 55.25; H, 4.42; N, 12.27; S, 14.05. Found : C, 55.39; H, 4.56; N, 12.07; S, 14.05.

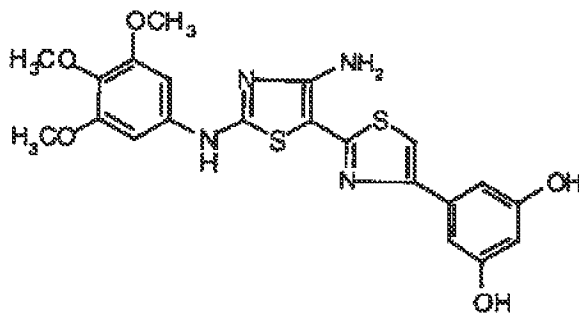
【0147】

実施例A (18)

5-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

【0148】

【化51】



【0149】

mp 198–202°C. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.91 (d, J=2.06 Hz, 2H), 6.27 (t, J=2.03 Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.77 (s, 3H). FABMS (MH<sup>+</sup>) : 473.

【0150】

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O : C, 52.38; H, 4.40; N, 11.63; S, 13.32. Found :

C, 52.53; H, 4.44; N, 11.83; S, 13.47.

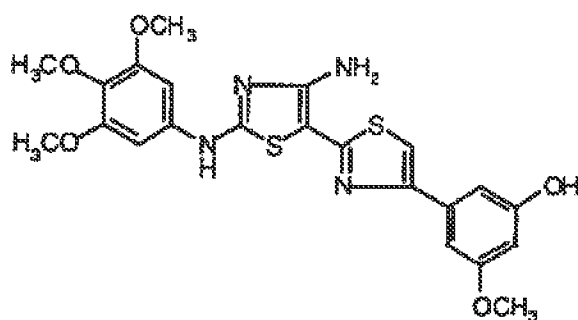
【0151】

実施例A (19)

3-〔4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-〔2,5'〕ピチアゾリル4-イル〕-5-メトキシフェノール

【0152】

【化52】



【0153】

mp 208-210°C. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.14 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.23 (t, J = 2.06 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H). FABMS (MH<sup>+</sup>): 486.

【0154】

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O: C, 54.20; H, 4.57; N, 11.49; S, 13.16. Found: C, 54.02; H, 4.71; N, 11.09; S, 13.56.

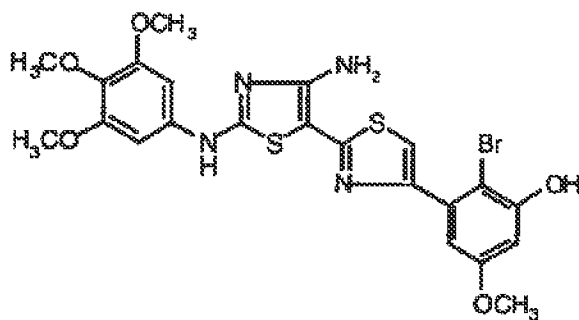
【0155】

実施例A (20)

4-〔4'-アミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-〔2,5'〕ピチアゾリル2'-イルアミノ〕-ベンゼンスルホンアミド

【0156】

【化53】



## 【0157】

mp 200–203°C (decomp).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.30 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.83 (d,  $J=2.93\text{ Hz}$ , 1H), 6.56 (d,  $J=2.93\text{ Hz}$ , 1H), 3.88 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 565/567.

## 【0158】

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 46.00; H, 3.86; N, 9.75; S, 11.16.

Found: C, 46.26; H, 3.69; N, 9.55; S, 11.09.

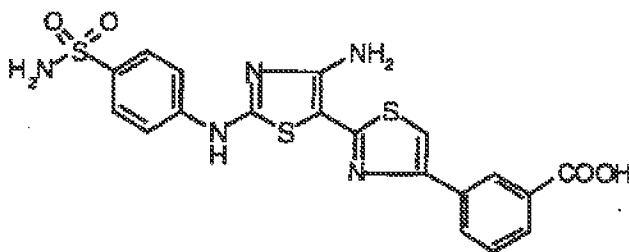
## 【0159】

## 実施例A (21)

3-[4'-アミノ-2'-(4-スルファミルフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-ベンゾイックアシッド

## 【0160】

## 【化54】



## 【0161】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  10.94 (s, OH), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=7.80\text{ Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J=7.80\text{ Hz}$ , 1H), 7.78 (m, 4H), 7.56 (t,  $J=7.80\text{ Hz}$ , 1H), 7.22 (brd,  $\text{NH}_2$ ), 7.04 (brd,  $\text{NH}_2$ ).

## 【0162】

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3 \cdot 0.3\text{EtOAc}$  : C, 48.52; H, 3.51; N, 14.01; S, 19.24.

Found : C, 48.37; H, 3.67; N, 13.97; S, 19.24.

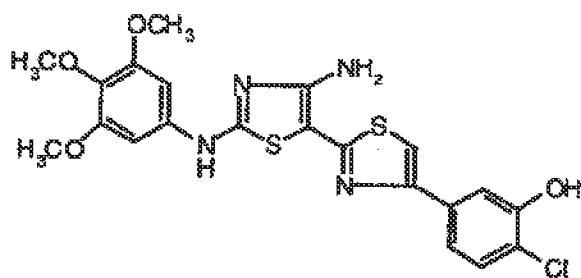
## 【0163】

実施例A (22)

5-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-  
[2,5']ピチアゾリル4-イル]-2-クロロフェノール

## 【0164】

## 【化55】



## 【0165】

mp  $235-238^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.61 (d,  $J=1.92\text{ Hz}$ , 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.82 (s, 3H). FAB MS ( $\text{MH}^+$ ) : 490.

## 【0166】

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$  : C, 51.3

7 ; H, 3. 90 ; N, 11. 41 ; S, 13. 06. Found : C, 51.

38 ; H, 3. 95 ; N, 11. 32 ; S, 12. 72.

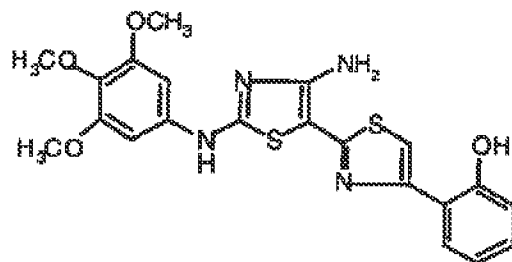
【0167】

実施例A (23)

2-〔4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-  
〔2,5'〕ピチアゾリル4-イル〕-フェノール

【0168】

【化56】



【0169】

mp 186-190°C (decomp). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7. 88 (dd, J=7. 99, 1. 61 Hz, 1H, ), 7. 62 (s, 1H), 7. 27-7. 20 (m, 1H), 7. 04 (s, 2H), 6. 98-6. 91 (m, 2H), 3. 92 (s, 6H), 3. 80 (s, 3H). FABMS (MH<sup>+</sup>) : 457.

【0170】

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 55. 25 ; H, 4. 42 ; N, 12. 27 ; S, 14. 05. Found : C, 55. 28 ; H, 4. 62 ; N, 11. 96 ; S, 13. 72.

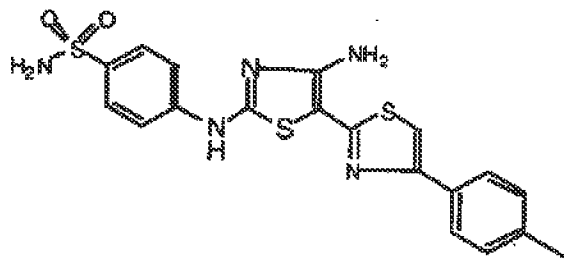
【0171】

実施例A (24)

4-〔4'-アミノ-4-p-トリル-〔2,5'〕ピチアゾリル2'-イルア  
ミノ〕-ベンゼンスルホンアミド

【0172】

## 【化57】



## 【0173】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO) :  $\delta$  7.92–7.84 (m, 4H), 7.32 (m, 3H), 7.11 (s, 2H), 2.39 (s, 3H). FABMS ( $\text{M}^+$ ) : 443; ( $\text{MNa}^+$ ) : 466.

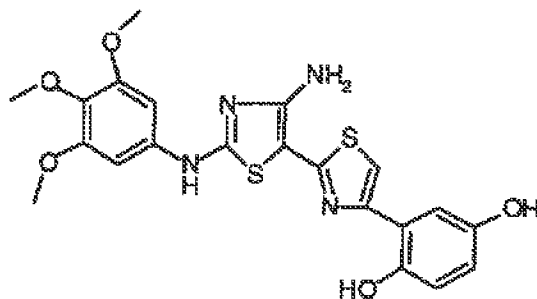
## 【0174】

実施例A (25)

2-〔4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-〔2,5'〕ビチアゾリル4-イル〕-ベンゼン-1,4-ジオール

## 【0175】

## 【化58】



## 【0176】

mp 208–212°C (decomp). ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.56 (s, 1H), 7.31 (d,  $J=2.80\text{ Hz}$ , 1H), 7.00 (s, 2H), 6.77 (d,  $J=8.69\text{ Hz}$ , 1H), 6.68 (dd,  $J=8.72, 2.87\text{ Hz}$ , 1H), 3.89 (s, 6H), 3.77 (s, 3H). EISMS ( $\text{MH}^+$ ) : 473.



## 【0177】

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{20}N_4O_5S_2 \cdot 0.45H_2O$ :  
C, 52.47; H, 4.38; N, 11.66; S, 13.34.

Found: C, 52.77; H, 4.48; N, 11.23; S, 12.98.

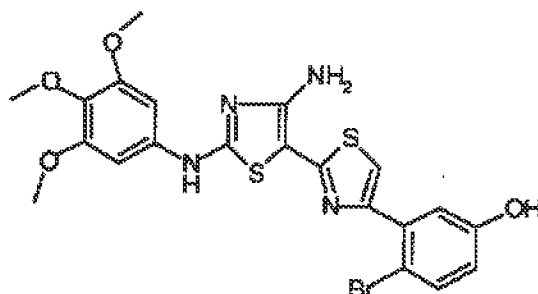
## 【0178】

実施例A (26)

3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-  
[2,5']ピチアゾリル4-イル]-4-ブロモフェノール

## 【0179】

## 【化59】



## 【0180】

mp 214-216°C.  $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.47 (d,  $J=8.67$  Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (d,  $J=3.02$ , 1H), 7.07 (s, 2H), 6.72 (dd,  $J=8.69$ , 3.07 Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.76 (s, 3H). FABMS ( $MH^+$ ): 535/537.

## 【0181】

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{19}BrN_4O_4S_2$ : C, 47.11; H, 3.58; N, 10.46; S, 11.85. Found: C, 47.31; H, 3.65; N, 10.26; S, 11.85.

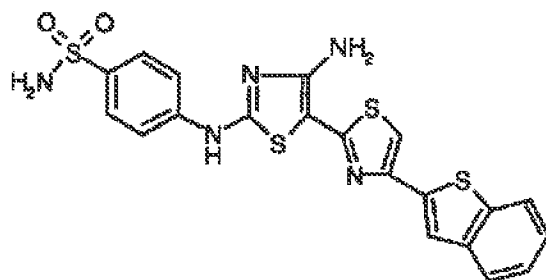
## 【0182】

実施例A (27)

2-〔4'-アミノ-4-ベンゾ〔b〕チオフェン-3-イル-〔2, 5'〕ピ  
チアゾリル2'-イルアミノ〕-ベンゼンスルホンアミド

【0183】

【化60】



【0184】

mp 155-160°C (decomp). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.39 (d, J=7.94 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.72 Hz, 1H), 7.86 (s, 4H), 7.50-7.39 (m, 3H). FAB/MS (MH<sup>+</sup>): 485.

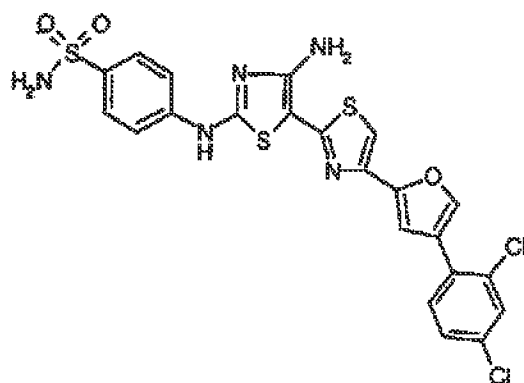
【0185】

実施例A (28)

4-〔4'-アミノ-4-〔4-(2,4-ジクロロフェニル)-フラン-2-イル〕-〔2,5'〕ピチアゾリル2'-イルアミノ〕-ベンゼンスルホンアミド

【0186】

【化61】



## 【0187】

mp 225–230°C (decomp). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.00 (d, J=8.62, 1H), 7.86 (s, 4H), 7.58 (d, J=2.10, 1H), 7.45 (dd, J=8.60, 2.12 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, J=3.61 Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.59, 1H). FABMS (MH<sup>+</sup>) : 564/566.

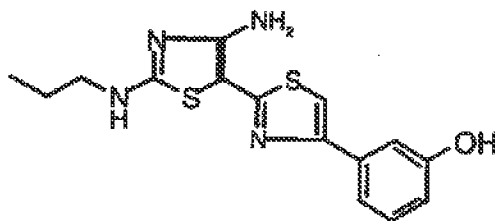
## 【0188】

実施例A (29)

3-(4'-アミノ-2'-プロピルアミノ-[2,5']ピチアゾリル4-イル)-フェノール

## 【0189】

## 【化62】



## 【0190】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) : δ 8.43 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.30–7.20 (m, 3H), 6.55 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 1.69 (sextet, 2H), 0.97

(t, 3H). ESI/MS (MH<sup>+</sup>): 333; (MNa<sup>+</sup>): 355; (MH<sup>-</sup>): 331.

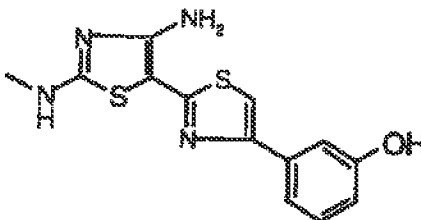
【0191】

実施例A (30)

3-〔4'-アミノ-2'-メチルアミノ-〔2, 5'〕ピチアゾリル4-イル〕-フェノール

【0192】

【化63】



【0193】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 8.40 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.31-7.15 (m, 3H), 6.63 (s, 2H), 3.00 (d, 3H). ESI/MS (MH<sup>+</sup>): 305; (M-H<sup>-</sup>): 303.

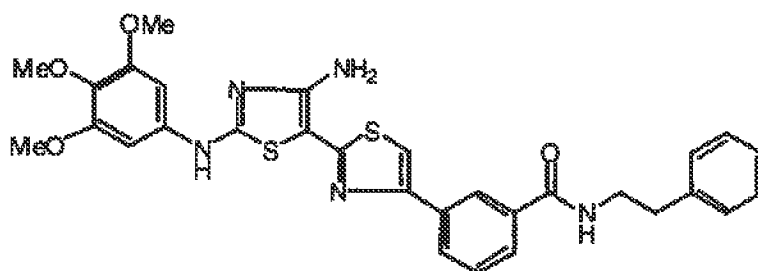
【0194】

実施例A (31)

3-〔4'-アミノ-2'-〔3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ〕-〔2, 5'〕ピチアゾリル4-イル〕-N-フェネチルベンズアミド

【0195】

【化64】



【0196】

E SMS (MH<sup>+</sup>) : 588.

Anal. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 61.31;  
H, 4.97; N, 11.92; S, 10.91. Found: C, 61.02;  
H, 4.86; N, 11.72; S, 10.83.

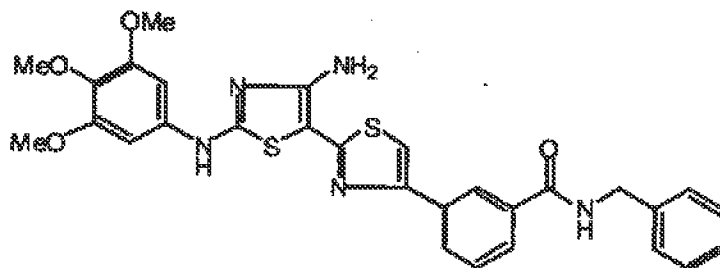
【0197】

実施例A (32)

3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-  
[2,5']ピチアゾリル4-イル]-N-ベンジルベンズアミド

【0198】

【化65】



【0199】

E SMS (MH<sup>+</sup>) : 574.

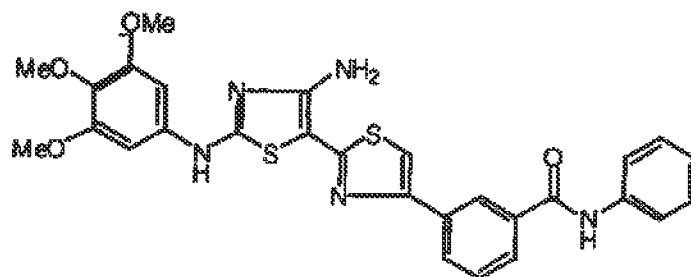
【0200】

実施例A (33)

3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-  
[2,5']ピチアゾリル4-イル]-N-フェニルベンズアミド

【0201】

【化66】



【0202】

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{25}N_5O_4S_2 \cdot 0.8H_2O$ : C, 58.58; H, 4.67; N, 12.20; S, 11.17. Found: C, 58.68; H, 4.49; N, 12.23; S, 11.33.

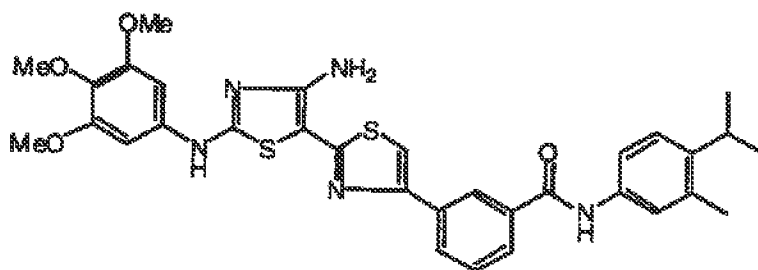
【0203】

実施例A (34)

3-〔4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-〔2,5'〕ピチアゾリル4-イル〕-N-(4-イソプロピル-3-メチルフェニル)-ベンズアミド

【0204】

【化67】



【0205】

ESMS (MH<sup>+</sup>): 616.

Anal. Calcd for  $C_{32}H_{33}N_5O_4S_2 \cdot 0.4H_2O$ : C, 61.69; H, 5.47; N, 11.24; S, 10.29. Found

: C, 61.76; H, 5.26; N, 11.08; S, 10.18.

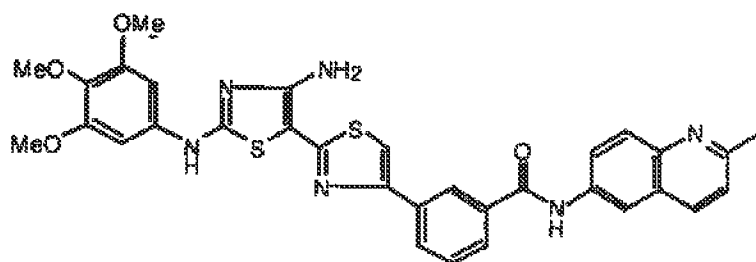
【0206】

実施例A (35)

3-〔4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-〔2,5'〕ピチアゾリル4-イル〕-N-(2-メチルキノリン-6-イル)-ベンズアミド

【0207】

【化68】



【0208】

ESMS (MH<sup>+</sup>): 625.

Anal. Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 58.41; H, 4.36; N, 12.65; S, 9.66. Found: C, 58.40; H, 4.31; N, 12.28; S, 9.54.

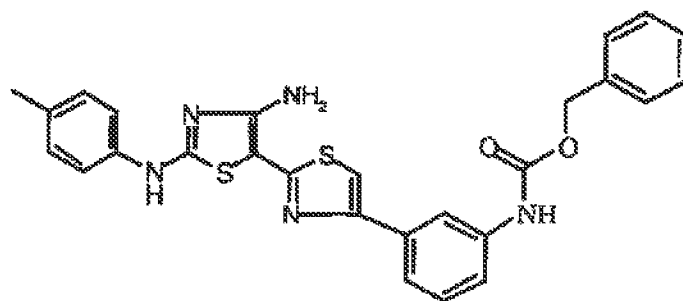
【0209】

実施例A (36)

〔3-(4'-アミノ-2'-p-トリルアミノ-〔2,5'〕ピチアゾリル4-イル)-フェニル〕-カルバミックアシッドベンジルエステル

【0210】

【化69】



## 【0211】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) :  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70–7.25 (m, 14H), 6.52 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).  $\text{ESI MS}$  ( $\text{MH}^+$ ) : 514; ( $\text{MH}^-$ ) : 512.

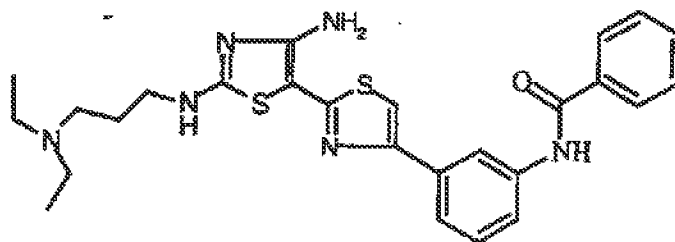
## 【0212】

実施例A (37)

N- {3- [4'-アミノ-2'-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-  
[2, 5'] ピチアゾリル4-イル] -フェニル} -4-ベンズアミド

## 【0213】

## 【化70】



## 【0214】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  10.39 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.96 (m, 3H), 7.79 (m, 1H), 7.69–7.39 (m, 6H), 3.36 (m, 2H), 3.12 (m, 6H), 2.93 (m, 2H), 1.20 (m, 6H).  $\text{ESI MS}$  ( $\text{MH}^+$ ) : 507.

## 【0215】

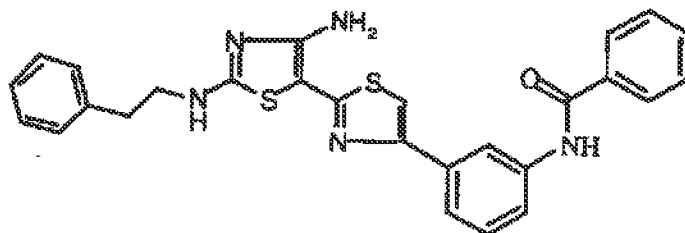


実施例A (38)

N-〔3-〔4'-アミノ-2'-フェネチルアミノ-〔2, 5'〕ピチアゾリル4-イル〕-フェニル〕-ベンズアミド

【0216】

【化71】



【0217】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) :  $\delta$  10.39 (s, 1H), 8.42-7.15 (m, 16H), 6.85 (s, 1H), 5.20 (broad s, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.50 (m, 2H). ESI-MS (MH $^+$ ) : 498

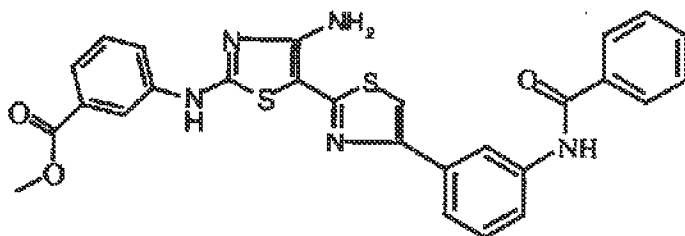
【0218】

実施例A (39)

3-〔4'-アミノ-4-〔3-ベンゾイルアミノフェニル〕-〔2, 5'〕ピチアゾリル2'-イルアミノ〕-ベンゾイックアシッドメチルエステル

【0219】

【化72】



【0220】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  10.39 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65–7.39 (m, 8H), 7.10 (broad s, 2H), 3.89 (s, 3H).  $\text{ESI MS}$  ( $\text{MH}^+$ ) : 528; ( $\text{MNa}^+$ ) : 550; ( $\text{MH}^-$ ) : 526.

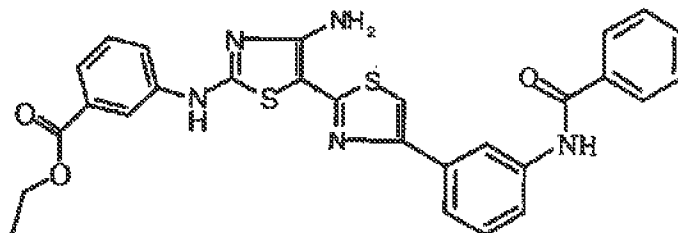
【0221】

実施例 A (40)

3-〔4'-アミノ-4-(3-ベンゾイルアミノフェニル)-〔2, 5'〕ピチアゾリル2'-イルアミノ〕-ベンゾイックアシッドエチルエステル

【0222】

【化73】



【0223】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  10.80 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.75–7.40 (m, 8H), 7.10 (broad s, 1H), 4.38 (quartet, 2H), 1.39 (t, 3H).  $\text{ESI MS}$  ( $\text{MH}^+$ ) : 542; ( $\text{MNa}^+$ ) : 564.

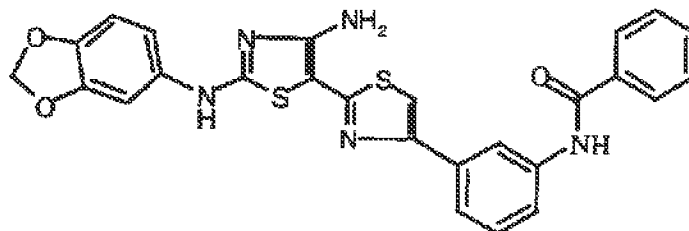
【0224】

実施例 A (41)

N-〔3-〔4'-アミノ-2'-(ベンゾ〔1, 3〕ジオキシー-5-イルアミノ)-〔2, 5'〕ピチアゾリル4-イル〕フェニル〕-ベンズアミド

【0225】

【化74】



【0226】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  10.41 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.00–6.88 (m, 14H), 6.10 (s, 2H).

ESI-MS ( $\text{MH}^+$ ) : 514; ( $\text{MH}^-$ ) : 512.

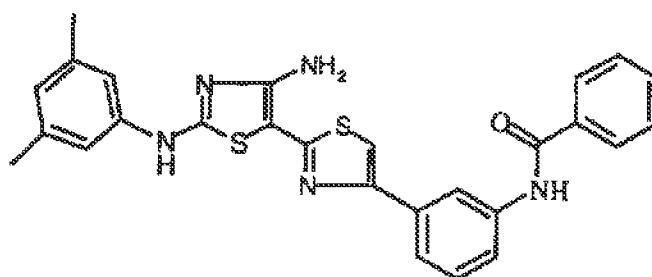
【0227】

実施例A (42)

N- {3- [4'-アミノ-2' - (3, 5-ジメチルフェニルアミノ) - [2, 5'] ピチアゾリル4-イル] -フェニル} -ベンズアミド

【0228】

【化75】



【0229】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.36–6.79 (m, 16H), 6.68 (s, 1H) 2.28 (s, 6H). ESI-MS ( $\text{MH}^+$ ) \* : 993; ( $\text{MNa}^+$ ) \* : 1015.

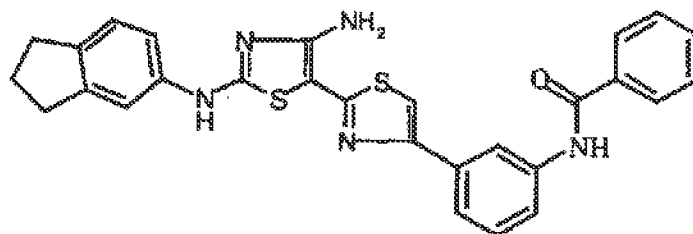
【0230】

実施例A (43)

N- {3- [4'-アミノ-2'- (インダン-5-イルアミノ) - [2, 5']  
] ピチアゾリル2'-イルアミノ} -フェニル} -ベンズアミド

【0231】

【化76】



【0232】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.50–7.15 (m, 17H), 2.95 (m, 4H), 2.15 (m, 2H).  $\text{ESI MS}$  ( $\text{MH}^+$ ) : 510; ( $\text{MNa}^+$ ) : 532; ( $\text{MH}^-$ ) : 508.

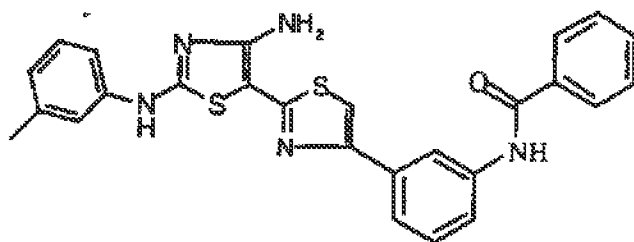
【0233】

#### 実施例A (44)

[3- (4'-アミノ-2'-m-トリルアミノ- [2, 5'] ピチアゾリル4-イル) -フェニル} -ベンズアミド

【0234】

【化77】



【0235】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.25–6.81 (m, 18H), 2.29 (s, 3H).  $\text{ESI MS}$  ( $\text{MH}^+$ ) : 484; ( $\text{MNa}^+$ ) : 506.

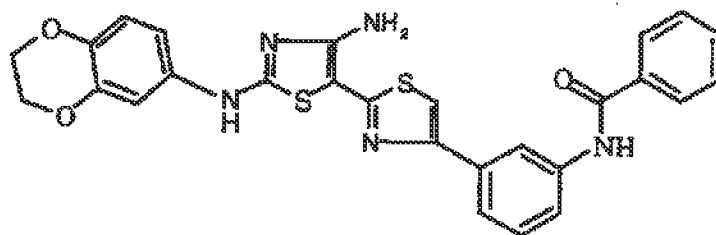
【0236】

実施例A (45)

N- {3- [4'-アミノ-2' - (2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イルアミノ) - [2, 5' ] ピチアゾリル4-イル} -フェニル}-ベンズアミド

【0237】

【化78】



【0238】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.42–6.83 (m, 17H), 4.29 (m, 4H).  $\text{ESI-MS}$  ( $\text{MH}^+$ ) : 528; ( $\text{MNa}^+$ ) : 550.

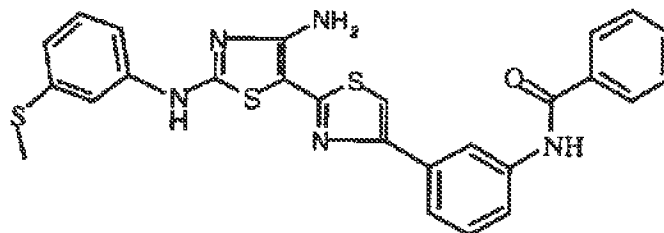
【0239】

実施例A (46)

N- {3- [4'-アミノ-2' - (3-メチルスルファニル-フェニルアミノ) - [2, 5' ] ピチアゾリル4-イル} -フェニル}-ベンズアミド

【0240】

【化79】



【0241】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  10.39 (s, 1H), 8.89 (d, 2

H), 8.51-6.91 (m, 18H). ESI/MS (MH<sup>+</sup>) \*: 1029

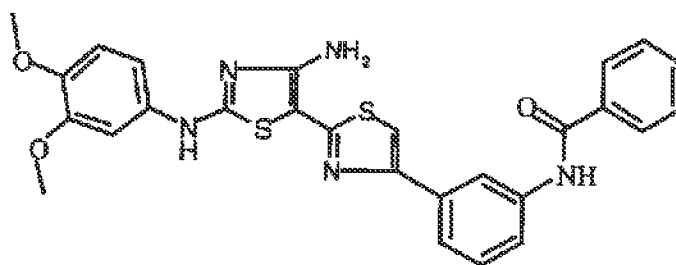
【0242】

実施例A (47)

N- {3- [4'-アミノ-2'- (3, 4-ジメトキシフェニルアミノ) -  
[2, 5'] ピチアゾリル4-イル] -フェニル} -ベンズアミド

【0243】

【化80】



【0244】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.32 (s, 1H), 7.98 (d, 2H),  
7.78-6.91 (m, 14H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).  
ESI/MS (MH<sup>+</sup>) : 530; (MNa<sup>+</sup>) : 552.

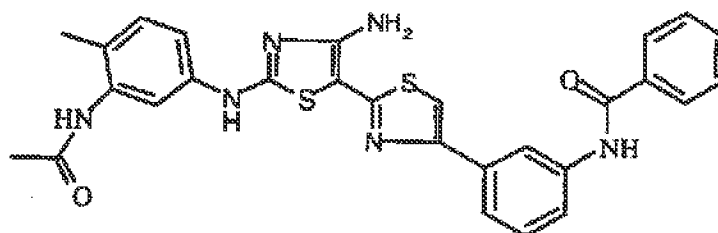
【0245】

実施例A (48)

N- {3- [2'- (3-アセチルアミノ-4-メチルフェニルアミノ) -4'  
アミノ- [2, 5'] ピチアゾリル4-イル] -フェニル} -ベンズアミド

【0246】

【化81】



## 【0247】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.32 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.72–7.15 (m, 15H), 2.22 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).  $\text{ESI-MS}$  ( $\text{MH}^+$ ) : 541; ( $\text{MNa}^+$ ) : 563; ( $\text{MK}^+$ ) : 579; ( $\text{MH}^-$ ) : 539.

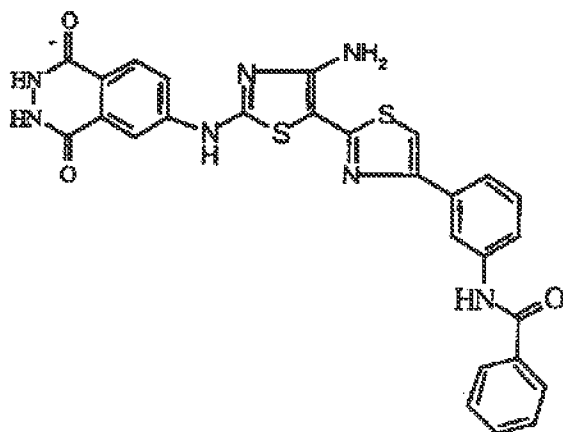
## 【0248】

実施例A (49)

N- {3- [4'-アミノ-2'-(1,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロフタラジンを6-イルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-ベンズアミド

## 【0249】

## 【化82】



## 【0250】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  11.11 (s, 1H), 10.39 (s,

1H), 8.35–7.10 (m, 17H). ESI-MS (MNa<sup>+</sup>): 576;  
 (MH<sup>−</sup>): 552.

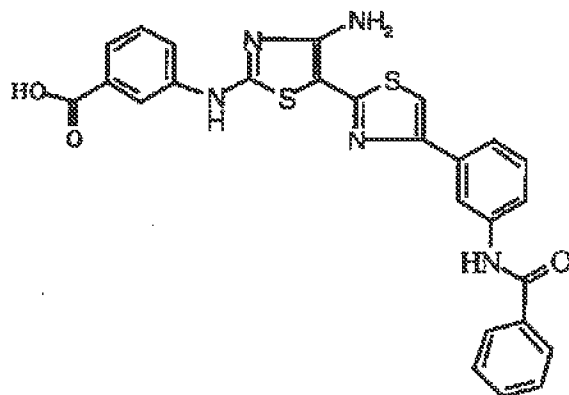
【0251】

実施例A (50)

3-[4'-アミノ-4-(3-ベンゾイルアミノフェニル)-[2,5']  
 ピチアゾリル2'-イルアミノ]-ベンゾイックアシッド

【0252】

【化83】



【0253】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ 10.79 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18–7.34 (m, 16H). ESI-MS (MH<sup>+</sup>): 514; (MNa<sup>+</sup>): 536; (MH<sup>−</sup>): 512.

【0254】

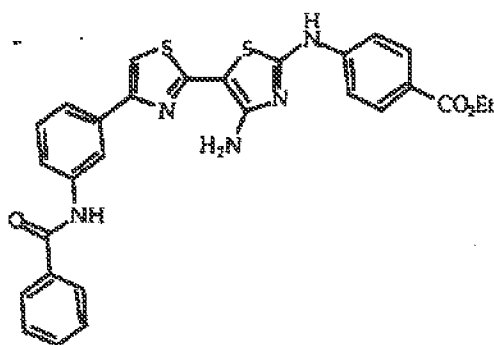
実施例A (51)

4-(4'-アミノ-4-(3-ベンズアミドフェニル)-[2,5']ピチア  
 ザゾリル2'-イルアミノ)-エチルベンゾエート

【0255】

【化84】





## 【0256】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  1.2 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.5–8.0 (m, 14H), 8.35 (s br, 1H), 10.4 (s, 1H), 10.95 (s, 1H). ESIMS ( $\text{MH}^+$ ) : 542; ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) : 540.

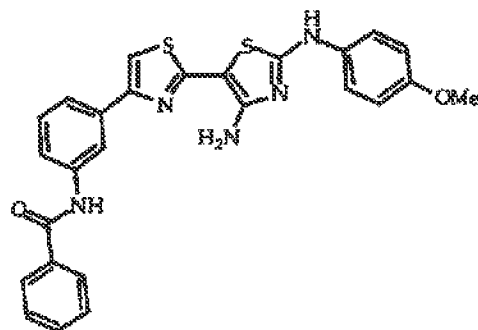
## 【0257】

実施例A (52)

4-(4'-アミノ-4-(3-ベンズアミドフェニル)-[2,5']ピチア  
ゾリル2'-イルアミノ)-メトキシフェニル

## 【0258】

## 【化85】



## 【0259】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  2.6 (s, 3H), 7.2–7.8 (m, 11H), 8.35 (s br, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.2 (s br, 1H). ESIMS ( $\text{MH}^+$ ) : 500; ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) : 522; ( $\text{M}+\text{K}^+$ )

) : 538.

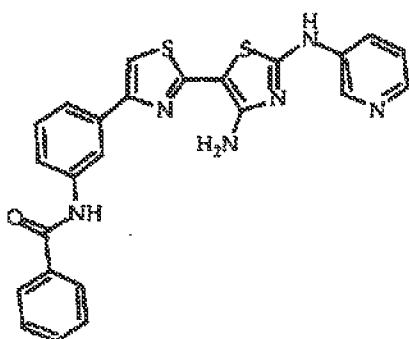
【0260】

実施例A (53)

3-(4'-アミノ-4-(3-ベンズアミドフェニル)-[2,5']ピチア  
ゾリル2'-イルアミノ)-ピリジン

【0261】

【化86】



【0262】

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) : δ 7.1 (s br, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.5-7.7 (m, 7H), 7.85 (m, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.25-8.4 (m, 3H), 9.0 (d, 1H), 10.4 (s, 1H), 10.95 (s, 1H). ESI-MS (M+Na<sup>+</sup>) : 493; (M-H) : 469.

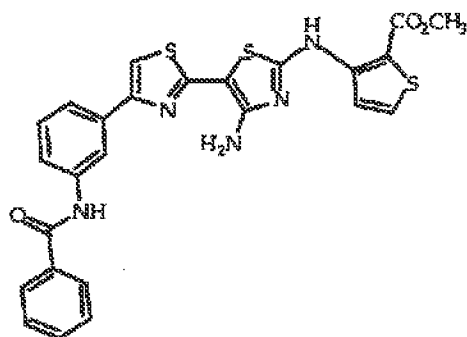
【0263】

実施例A (54)

2-(4'-アミノ-4-(3-ベンズアミドフェニル)-[2,5']ピチア  
ゾリル2'-イルアミノ)-チオフェンカルボキシリクアシッドメチルエステ  
ル

【0264】

【化87】



## 【0265】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  3. 8 (s, 3H), 7. 0 (s br, 2H), 7. 4 (t, 1H), 7. 5–7. 7 (m, 6H), 7. 85 (m, 1H), 8. 0 (m, 3H), 8. 15 (d, 1H), 8. 35 (m, 1H), 10. 4 (m, 1H). ESI-MS ( $\text{MH}^+$ ) : 534; ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) : 556; ( $\text{M}-\text{H}-$ ) : 532.

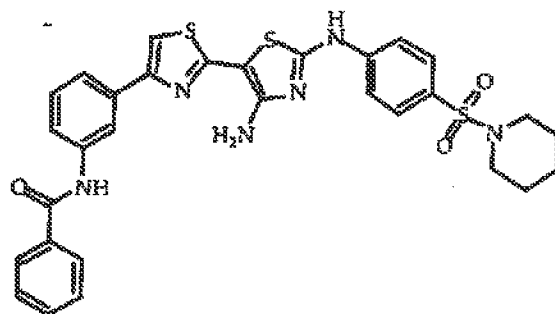
## 【0266】

実施例A (55)

4-(4'-アミノ-4-(3-ベンズアミドフェニル)-[2, 5']ピチアゾリル2'-イルアミノ)-フェニルスルホニルピペリジン

## 【0267】

## 【化88】



## 【0268】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  1. 2–1. 6 (m, 6H), 3. 1 (m, 4H), 7. 3–8. 5 (m, 14H), 8. 9 (d, 1H), 10. 4 (s,

1H), 10.5 (s, 1H), 11.2 (s, 1H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 617; (M-H) <sup>-</sup>: 615.

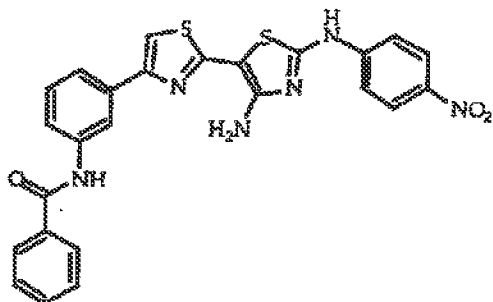
【0269】

実施例A (56)

4-(4'-アミノ-4-(3-ベンズアミドフェニル)-[2, 5']ピチア  
ゾリル2'-イルアミノ)-ニトロフェニル

【0270】

【化89】



【0271】

<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) : δ 7.2-7.9 (m, 13H), 8.2 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 11.2 (s, 1H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 515; (M-H) <sup>-</sup>: 513.

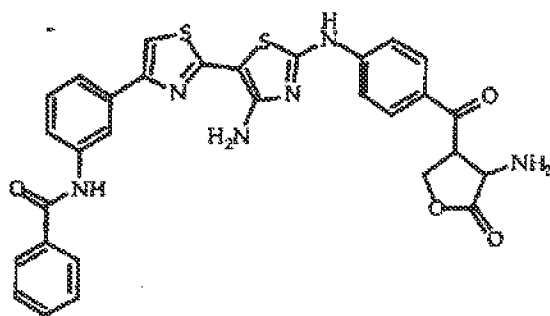
【0272】

実施例A (57)

4-(4'-アミノ-4-(3-ベンズアミドフェニル)-[2, 5']ピチア  
ゾリル2'-イルアミノ)-トランス-ベンゾイル-DL-ホモセリンラクトン

【0273】

【化90】



## 【0274】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.55 (m, 4H), 7.75 (m, 5H), 7.85 (m, 3H), 8.0 (m, 3H), 8.35 (m, 1H). ESIMS ( $\text{MH}^+$ ) : 597; ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) : 619.

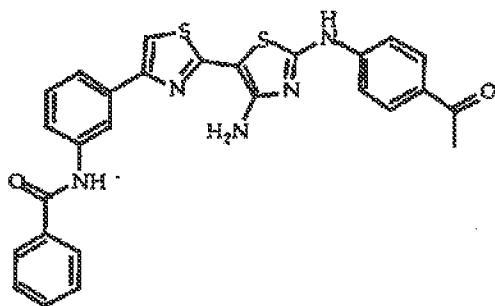
## 【0275】

実施例A (58)

4-(4'-アミノ-4-(3-ベンズアミドフェニル)-[2,5']ピチアゾリル2'-イルアミノ)-アセトフェノン

## 【0276】

## 【化91】



## 【0277】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  2.5 (s, 3H), 7.1 (s br, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.5-7.7 (m, 6H), 7.8 (m, 4H), 8.0 (m, 5H), 8.35 (t br, 1H). ESIMS ( $\text{MH}^+$ ) : 512; ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) : 534; ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  : 510.

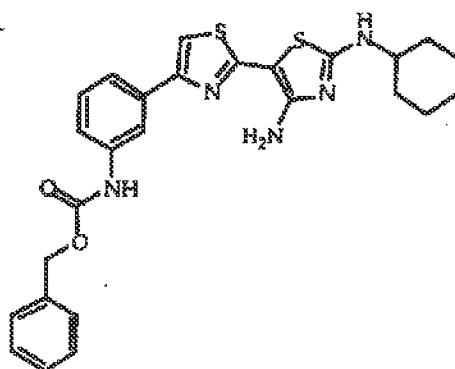
【0278】

実施例A (59)

(4'-アミノ-4-(3-ベンズアミドフェニル)-[2,5']ピチアゾリ  
ル2'-イルアミノ)-シクロヘキサン

【0279】

【化92】



【0280】

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.0–2.0 (m, 10H), 3.2 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.4–8.0 (m, 11H). ESI-MS (MH<sup>+</sup>) : 506; (M–H)<sup>–</sup> : 504.

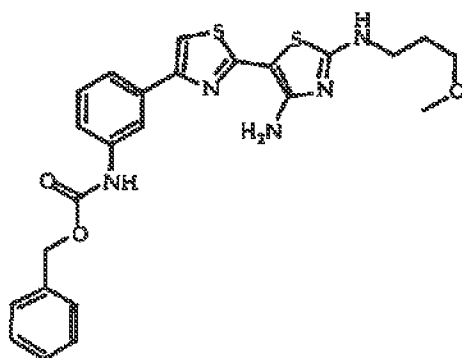
【0281】

実施例A (60)

3-(4'-アミノ-4-(3-ベンズアミドフェニル)-[2,5']ピチア  
ゾリル2'-イルアミノ)-メトキシプロパン

【0282】

【化93】



## 【0283】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.5 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 5.0 (s, 2H), 7.2–7.4 (m, 12H).  $\text{ESI MS (MH}^+)$  : 496; ( $\text{M-H}^-$ ) : 494.

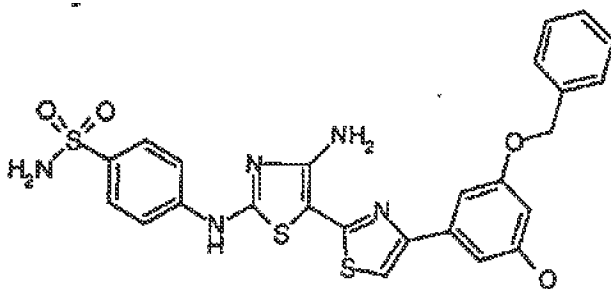
## 【0284】

実施例A (61)

4-[4'-アミノ-4-(3-ベンジルオキシ-5-ヒドロキシフェニル)-[2,5']ピチアゾリル2'-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

## 【0285】

## 【化94】



## 【0286】

mp 185–187°C (decomp).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.88 (s, 4H), 7.56–7.32 (m, 6H), 7.10–7.03 (m, 2H), 6.45 (t,  $J=2.23\text{ Hz}$ , 1H), 5.13 (s, 2H). E

SIMS (MH<sup>+</sup>) : 552 ; (MH<sup>-</sup>) : ; 550.

【0287】

Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>·0.3EtOAc : C, 54.43 ; H, 4.08 ; N, 12.12 ; S, 16.64.

Found : C, 54.54 ; H, 4.00 ; N, 12.06 ; S, 16.59

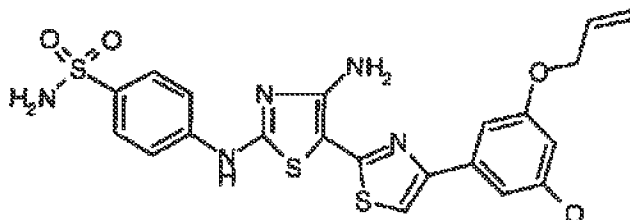
【0288】

実施例A (62)

4-〔4-(3-アリルオキシ-5-ヒドロキシフェニル)-4'-アミノ-〔2,5'〕ピチアゾリル2'-イルアミノ〕-ベンゼンスルホンアミド

【0289】

【化95】



【0290】

mp 200-202°C. <sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 11.12 (s, NH), 9.81 (s, NH<sub>2</sub>), 8.07-8.00 (m, 4H), 7.86 (s, NH<sub>2</sub>), 7.48 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.34-6.23 (m, 1H), 5.68-5.52 (m, 2H), 5.32-5.28 (m, 2H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 502 ; (MH<sup>-</sup>) : 501.

【0291】

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub> : C, 50.29 ; H, 3.82 ; N, 13.96 ; S, 19.18. Found : C, 50.31 ; H, 3.93 ; N, 13.74 ; S, 19.05.

【0292】

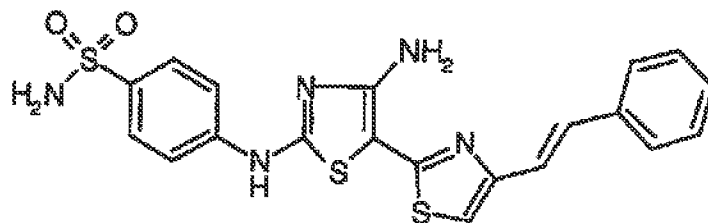


実施例A (63)

4-〔4'-アミノ-4-スチリル-〔2, 5'〕ピチアゾリル2'-イルアミノ〕-ベンゼンスルホンアミド

【0293】

【化96】



【0294】

mp 140-143°C (decomp). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.80-7.72 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.38-7.06 (m, 6H), 6.95 (s, 1H). FAB/MS Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>: 455.0544. Found 455.0529.

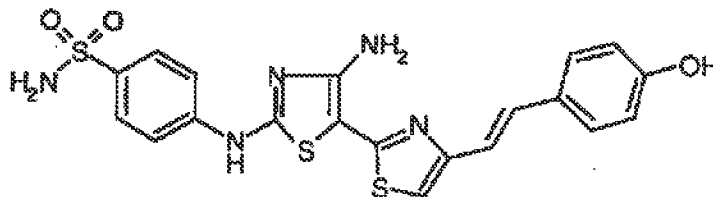
【0295】

実施例A (64)

4-〔4'-アミノ-4-〔2-(4-ヒドロキシフェニル)-ビニル〕-〔2, 5'〕ピチアゾリル2'-イルアミノ〕-ベンゼンスルホンアミド

【0296】

【化97】



【0297】

mp 138-140°C (decomp). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 10.

9.0 (s, NH), 7.73 (q,  $J=15.32$  Hz, 4H), 7.36 (d,  $J=8.75$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J=15.80$  Hz, 1H), 7.18 (s, NH<sub>2</sub>), 7.06 (s, 1H), 6.90 (d,  $J=16.1$  Hz, 1H), 6.84 (s, NH<sub>2</sub>), 6.70 (d,  $J=8.62$ , 2H). FABMS Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>: 471.0494. Found: 471.0502.

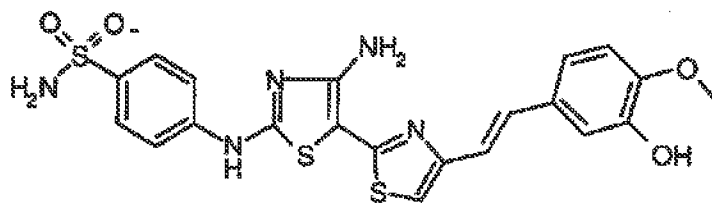
【0298】

実施例A (65)

4- {4'-アミノ-4- [2- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-エチニル] - [2, 5'] ビチアゾリル 2'-イルアミノ} -ベンゼンスルホンアミド

【0299】

【化98】



【0300】

mp 190-193°C (decomp). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 10.71 (s, NH<sub>2</sub>), 9.83 (s, NH<sub>2</sub>), 7.63 (q,  $J=15.40$ , 4H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.86 (s, NH<sub>2</sub>), 6.83-6.72 (m, 3H, NH<sub>2</sub>), 3.60 (s, 3H). ESI MS (MNa<sup>+</sup>): 524.

【0301】

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>·0.4 EtOAc: C, 50.56; H, 4.17; N, 13.05; S, 17.92. Found: C, 50.50; H, 4.35; N, 12.75; S, 17.88.

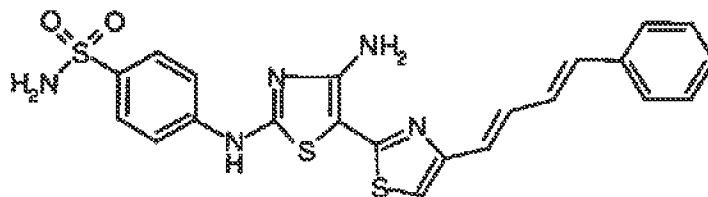
【0302】

実施例A (66)

4-〔4'-アミノ-4-(4-フェニルブター-1,3-ジエニル)-〔2,5'〕ピチアゾリル2'-イルアミノ〕-ベンゼンスルホンアミド

【0303】

【化99】



【0304】

mp 193-195°C (decomp). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 10.92 (s, NH), 7.82 (q, J=15.92, 4H), 7.53 (d, J=7.42, 2H), 7.36 (t, J=7.41 Hz, 2H), 7.28-7.06 (m, 2H, 2NH<sub>2</sub>), 6.77 (m, 2H). ESIMS (MH<sup>+</sup>): 482.

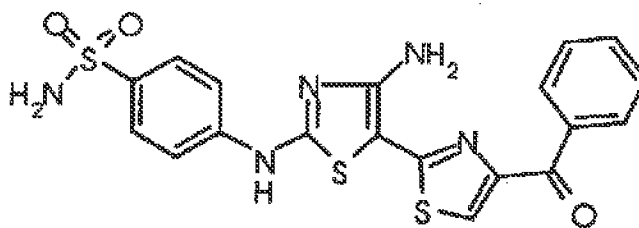
【0305】

実施例A (67)

4-(4'-アミノ-4-ベンゾイル-〔2,5'〕ピチアゾリル2'-イルアミノ)-ベンゼンスルホンアミド

【0306】

【化100】



【0307】

mp 255-260°C (decomp). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 10.

9.9 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04–8.02 (m, 2H), 7.78 (q,  $J = 12.1$  Hz, 4H), 7.72–7.66 (a, 1H), 7.60–7.55 (m, 2H), 7.26 (s, NH<sub>2</sub>), 7.05 (br, NH<sub>2</sub>). ESI-MS ( $MNa^+$ ): 480; ( $M-H^-$ ): 456.

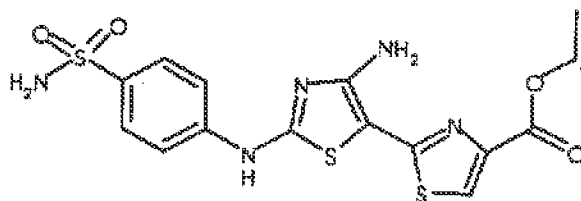
【0308】

実施例A (68)

エチル 4'-アミノ-2'-(4-サルファモイルフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-カルボキシレート

【0309】

【化101】



【0310】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.0 (s, NH), 8.12 (s, H), 7.80 (m, 4H), 7.32 (s, NH<sub>2</sub>), 7.08 (br, NH<sub>2</sub>), 4.35 (q,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 1.30 (t,  $J = 8.7$  Hz, 3H). FAB-MS Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): 426.0364. Found: 426.0356.

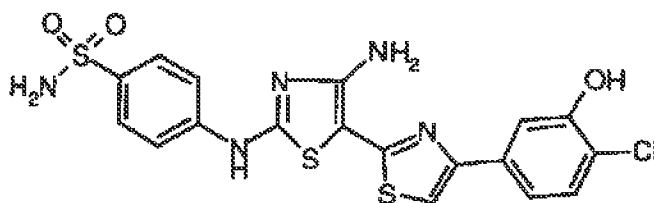
【0311】

実施例A (69)

4-[4'-アミノ-4-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-[2,5']ピチアゾリル2'-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

【0312】

【化102】



## 【0313】

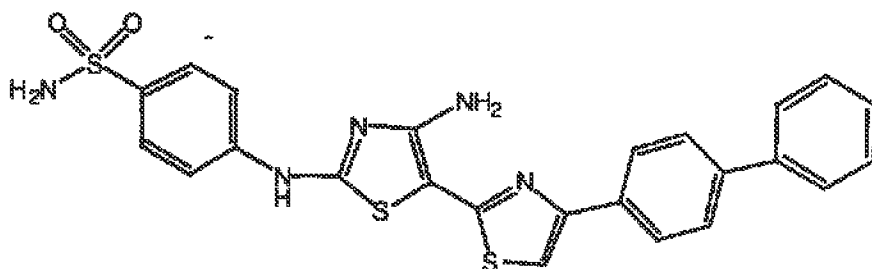
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.97 (s, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.58–7.46 (m, 3H). FABMS ( $\text{MH}^+$ ) : 480.

## 【0314】

実施例A (70) : 4-((4'-アミノ-4-ビフェニル-4-イル-〔2, 5'〕ピチアゾリル2'-イルアミノ)-ベンゼンスルホンアミド

## 【0315】

## 【化103】



## 【0316】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.09–8.00 (m, 1H), 7.88 (s, 4H), 7.72–7.63 (m, 3H), 7.51–7.40 (m, 3H), 7.38–7.29 (m, 1H). EIMS ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) : 504.

## 【0317】

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$ : C, 57.01; H, 3.79; N, 13.85; S, 19.02. Found: C, 56.87; H, 3.81; N, 13.57; S, 19.16.

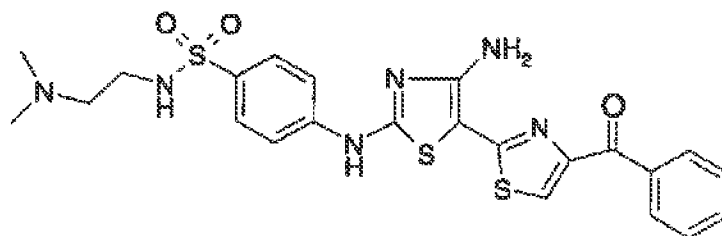
## 【0318】

実施例A (71) : 4-((4'-アミノ-4-ベンゾイル-〔2, 5'〕ピチア

ゾリル2'-イルアミノ)-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド

【0319】

【化104】



【0320】

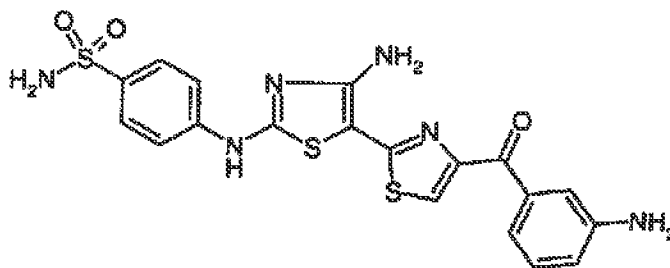
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.88 (s, 1H), 7.84–7.78 (m, 2H), 7.69–7.47 (m, 5H), 7.40–7.34 (m, 2H), 2.63 (t,  $J=6.70\text{ Hz}$ , 2H), 2.06 (t,  $J=6.60\text{ Hz}$ , 2H), 1.84 (s, 6H). FABMS Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_3$ : 529.1150. Found: 529.1158.

【0321】

実施例A (72) : 4-[4-アミノ-4-(3-アミノ-ベンゾイル)-[2, 5']ピチアゾリル2'-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

【0322】

【化105】



【0323】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}$ ) :  $\delta$  10.91 (s, 1H), 7.99 (s, 1H),

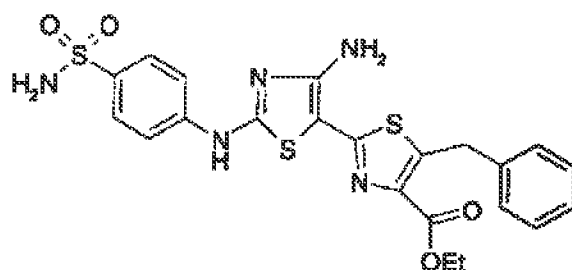
7. 86-7. 84 (m, 4H), 7. 27 (s, 2H), 7. 23-7. 06 (m, 5H), 6. 81-6. 90 (m, 1H), 5. 38 (s, 2H). HR FABMS (M+Na<sup>+</sup>): Calcd.: 495. 0344. Found: 495. 0330.

【0324】

実施例A (73): 4'-アミノ-5-ベンジル-2'-(4-サルファモイル-フェニルアミノ)-[2, 5']ピチアゾリル4-カルボキシリクアシッドエチルエステル

【0325】

【化106】



【0326】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7. 76 (s, 4H), 7. 18 (m, 5H), 4. 40 (s, 2H), 4. 30 (q, J=7. 8 Hz, 2H), 1. 26 (t, J=7. 8 Hz, 3H).

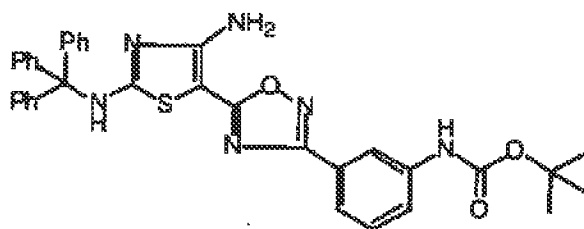
【0327】

実施例B (1)

(3-{5-[4-アミノ-2-(トリチル-アミノ)-チアゾイル-5-イル]-[1, 2, 4]オキサジアゾル-3-イル}-フェニル)-カルバミクアシッド tert-ブチルエステル

【0328】

【化107】



## 【0329】

表題の化合物を調製するのに用いた原料は以下の工程(i)及び(ii)に従って調製した。

## 【0330】

工程(i)：3.15g(26.7mmol, 1.0eq.)の3-アミノベンゾニトリルを10mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解した液に、6.4g(29.4mmol, 1.1eq.)のジ-tertブチルジカルボネートを10mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解した液を添加し、次いで、320mg(2.7mmol, 1.1eq.)のDMAP及び8mL(80.1mmol, 3.0eq.)のピリジンを添加した。CO<sub>2</sub>が発生し、反応は終了までTLCで追跡した。溶媒を吸引除去し、残渣をEtOAcに溶解し、1NのHCl及び食塩水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を除去した。粗生成物をSiO<sub>2</sub>(溶出液：2%Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製し、5.4gの3-(tertブトキシカルバモイル)ベンゾニトリルを得た(収率：93%)。R<sub>f</sub>=0.9(10%Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ1.5(s, 9H), 6.6(s br, 1H), 7.35(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.82(m, 1H)。

## 【0331】

工程(ii)：2g(9.17mmol, 1.0eq.)の3-(tertブトキシカルバモイル)ベンゾニトリルを25mLのEtOHに溶解した液に0.84mL(13.76mmol, 1.5eq.)の50%NH<sub>2</sub>OH水溶液を添加した。反応物を80℃のオイルバスに入れ、85℃で4時間加熱した。溶媒を減圧除去し、残った水分を、THF-トルエンと共沸にて除去した。精製を行わず、粗ヒドロキシアミジン(10%Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のR<sub>f</sub>=0.1)を4



5 mLのDMFに溶解し、2.1 mL (12 mmol, 1.3 eq.) のジソプロピルエチルアミン及び110 mg (0.92 mmol, 0.1 eq.) のDMAPを添加した。混合物を-50℃に冷却し、0.88 mL (11 mmol, 1.2 eq.) のクロロアセチルクロライドを15 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (又はDMF) に溶解した液を、アルゴン下で滴下した。反応物を-50℃で1時間攪拌し、EtOAcに加え、1 NのHCl及び食塩水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を除去した。残渣を50 mLのジオキサンに溶解し、110℃のオイルバスに約1時間放置した。溶媒を除去し、残渣をSiO<sub>2</sub> (溶出液: Et<sub>2</sub>O-ヘキサン) で精製し、白色固体の5-クロロメチル-3-(3-(*t*-ブトキシカルバモイル)フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール2 gを得た(3工程の合計収率70%)。R<sub>f</sub>=0.9 (10% Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.5 (s, 9H), 4.75 (s, 2H), 6.62 (s br, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.62 (d br, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.05 (m, 1H)。

### 【0332】

表題の化合物は以下のように調製した。トリチルイソチオシアネート(5.0 mmol)及びシアンアミド(5.5 mmol)を無水THF(10 mL)に溶解した溶液に1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(5.5 mmol)を添加した。2時間攪拌後、反応物をアセトニトリル(15 mL)で希釈し、5-クロロメチル-3-(3-(*t*-ブトキシカルバモイル)フェニル)-[1, 2, 4]-オキサジアゾール(2.5 mmol)及び1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(2.75 mmol)で処理した。1時間後、粗反応物を減圧濃縮して生成物を分離し、得られた油をクロマトグラフィーにかけ(溶出勾配: 20% EtOAc/ヘキサン~40% EtOAc/ヘキサン)、1.30 gの生成物を得た(収率: 84%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.79 (1H, s), 7.60 (2H, m), 7.24 (16H, m), 6.91 (1H, s), 6.48 (1H, s), 5.77 (2H, s), 1.52 (3H, s), 1.46 (6H, s)。ESIMS (MH<sup>+</sup>): 617。

### 【0333】

以下の実施例 B (2) から実施例 B (36) は、実施例 B (1) と類似の様式で調製した。

【0334】

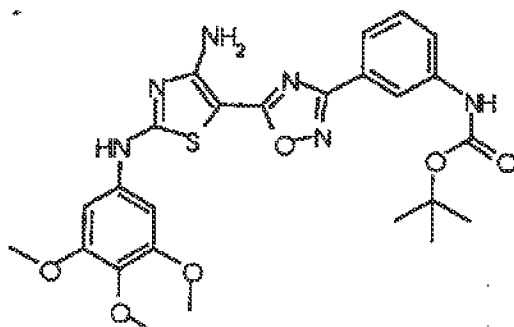
実施例 B (2)

【0335】

3- (3-tert-ブチルオキシカルボキシアミノフェニル-5- [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) アミノ] 4-アミノ-5-チアゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール

【0336】

【化108】



【0337】

$^1\text{H NMR}$  (d6-acetone) :  $\delta$  1. 5 (s, 9H) , 3. 7 (s, 3H) , 3. 85 (s, 6H) , 7. 0 (s br, 2H) , 7. 05 (s, 2H) , 7. 4 (t, 1H) , 7. 75 (d, 2H) , 8. 35 (s, 1H) , 8. 6 (s br, 1H) , 9. 7 (s br, 1H) . ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 541 ; (M-H<sup>-</sup>) : 539.

【0338】

Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S : C, 55. 54 ; H, 5. 22 ; N, 15. 55 ; S, 5. 93. Found : C, 56. 45 ; H, 5. 67 ; N, 14. 88 ; S, 5. 58.

【0339】

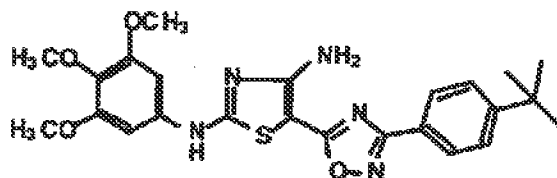
実施例 B (3)

## 【0340】

5-〔3-(4-tert-ブチルフェニル)-〔1,2,4〕オキサジアゾール-5-イル〕-N2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

## 【0341】

## 【化109】



## 【0342】

MS (FAB) [m+] / z Calcd: 481. Found 481.

Anal. Calcd: C, 59.86; H, 5.65; N, 14.54; S, 6.66. Found: C, 58.36; H, 5.53; N, 13.95; S, 6.36.

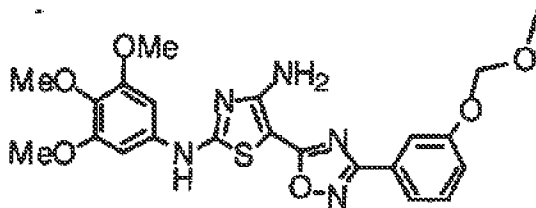
## 【0343】

実施例B(4)

5-〔3-(3-メトキシメトキシフェニル)-〔1,2,4〕オキサジアゾール-5-イル〕-N2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

## 【0344】

## 【化110】



## 【0345】

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.41 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 5.29 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.34 (brs, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 10.76 (s, 1H).

【0346】

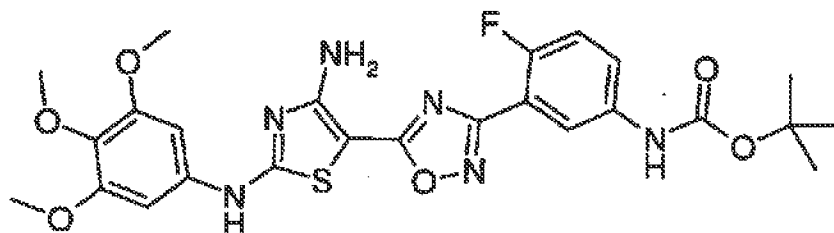
Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$  : C, 52.48; H, 5.00; N, 13.91. Found : C, 52.47; H, 4.98; N, 13.75.

【0347】

実施例B (5) : 3-(3-(tert-ブチルオキシカルボキシアミノ)-6-フルオロフェニル)-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

【0348】

【化111】



【0349】

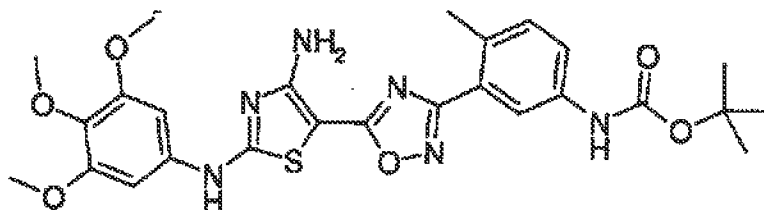
$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ ) :  $\delta$  1.5 (s, 9H), 3.7 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.6 (s br, 2H), 6.7 (s br, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.55 (m br, 1H), 7.85 (m, 1H). ESI-MS [MH] $^+$  : 559.

【0350】

実施例B (6) : 3-(2-メチル-5-(tert-ブチルオキシカルボキシアミノ)-フェニル)-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

【0351】

【化112】



【0352】

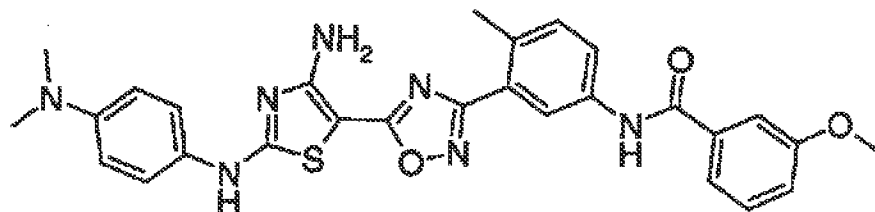
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.5 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 6.65 (s br, 2H), 7.22 (d br, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.55 (d br, 1H), 7.85 (m br, 1H). ESI-MS  $[\text{MH}]^+$  : 555.

【0353】

実施例B (7) : 3-[3-[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]-6-メチルフェニル]-5-[2-[4-(N,N-ジメチルアミノフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

【0354】

【化113】



【0355】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  2.55 (s, 3H), 2.9 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 6.75 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.35-7.6 (m, 6H), 7.95 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.3 (s br, 1H), 10.4 (s br, 1H).  
ESI-MS  $[\text{MH}]^+$  : 542,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 564.

## 【0356】

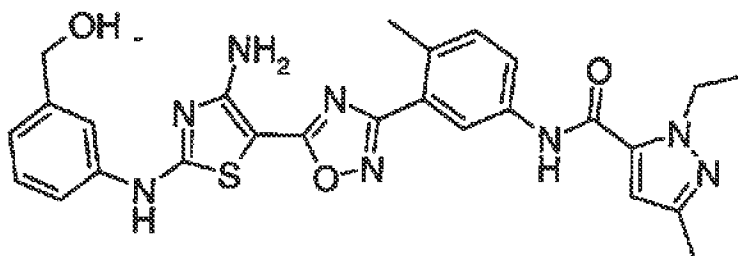
Anal. Calcd. for  $C_{28}H_{27}N_7O_3S$ : C, 58.22; H, 5.41, N, 16.97; S, 5.55. Found: C, 58.01; H, 5.54, N, 16.13; S, 5.22.

## 【0357】

実施例B(8): 3-[3-[(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシ)-アミノ]-6-メチル-フェニル]-5-[2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

## 【0358】

## 【化114】



## 【0359】

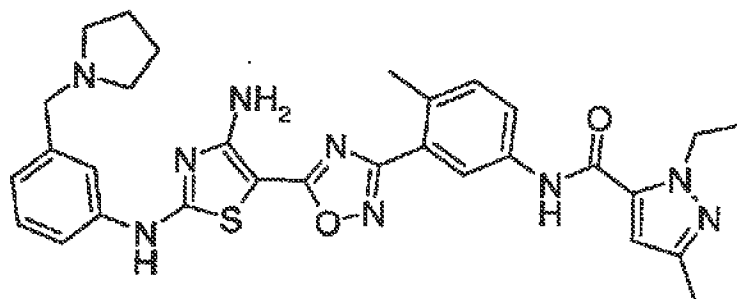
$^1H$ NMR (MeOD):  $\delta$  1.4 (t, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 4.5 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.1 (d br, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (m br, 1H), 7.8 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H). ESIMS [MH]<sup>+</sup>: 531.

## 【0360】

実施例B(9): 3-[3-[(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシ)-アミノ]-6-メチル-フェニル]-5-[2-(3-メチルピロリジンフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

## 【0361】

## 【化115】



## 【0362】

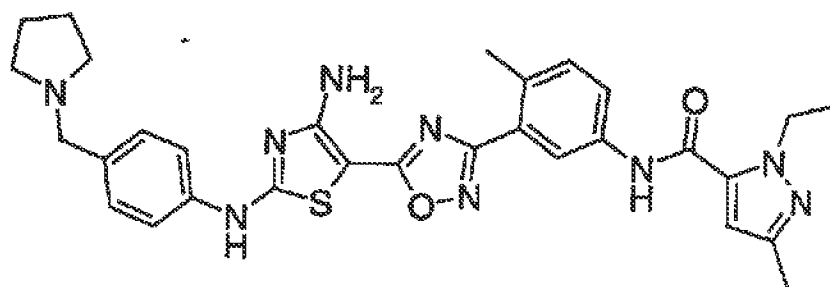
$^1\text{H NMR}$  (MeOD) :  $\delta$  1.4 (t, 3H), 1.8 (m br, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.6 (s br, 7H), 3.7 (s, 2H), 4.5 (q, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m br, 1H), 7.65 (s br, 1H), 7.8 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H). ESIMS [MH]<sup>+</sup>: 584.

## 【0363】

実施例B (10) : 3-〔3-〔(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシ)-アミノ〕-6-メチルフェニル〕-5-〔2-(4-メチルピロリジンフェニル)アミノ〕-4-アミノ-5-チアゾリル〕-1,2,4-オキサジアゾール

## 【0364】

## 【化116】



## 【0365】

$^1\text{H NMR}$  (d6-DMSO) :  $\delta$  1.32 (t, 3H), 1.7 (m br,

4H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 4.45 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.6 (d, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.8 (s br, 1H). ESIMS [MH]<sup>+</sup>: 584.

【0366】

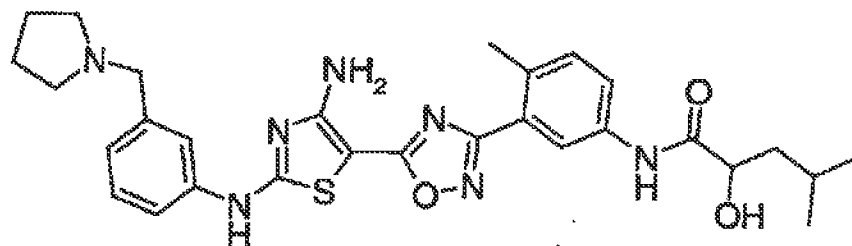
Anal. Calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S: C, 61.73; H, 5.70, N, 21.60; S, 5.49. Found: C, 61.52; H, 5.61, N, 21.52; S, 5.46.

【0367】

実施例B (11): (R, S)-3-[3-[(2-ヒドロキシ-4-メチルペンタノイル)-アミノ]-6-メチルフェニル]-5-[2-(3-メチルピロリジンフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1, 2, 4-オキサジアゾール

【0368】

【化117】



【0369】

<sup>1</sup>HNMR (MeOD): δ 1.0 (dd, 6H), 1.65 (m, 3H), 1.9 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 2.8 (m br, 4H), 3.85 (s, 2H), 4.2 (dd, 1H), 7.13 (d br, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.56 (m br, 1H), 7.72 (m br, 2H) 8.28 (d, 1H).

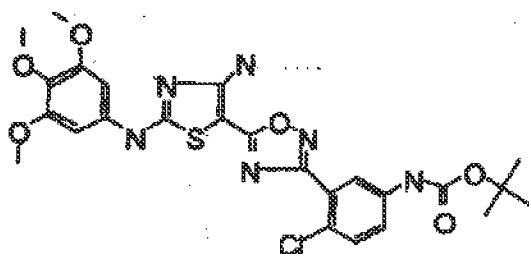
【0370】



実施例B (12) N: (3- {5- [4-アミノ-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) -チアゾール-5-イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール} -4-クロロフェニル) -カルバミックアシッド *tert*-ブチルエステル

【0371】

【化118】



【0372】

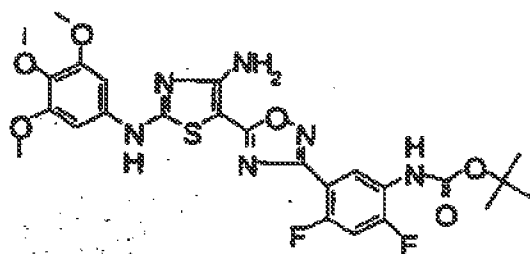
$^1\text{H-NMR}$  (d6-acetone) :  $\delta$  9.71 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). ESIMS: (MH)<sup>+</sup>: 575 (100%), 577 (30%).

【0373】

実施例B (13) : (5- {5- [4-アミノ-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) -チアゾール-5-イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル} -2, 4-ジフルオロフェニル) -カルバミックアシッド *tert*-ブチルエステル

【0374】

【化119】



## 【0375】

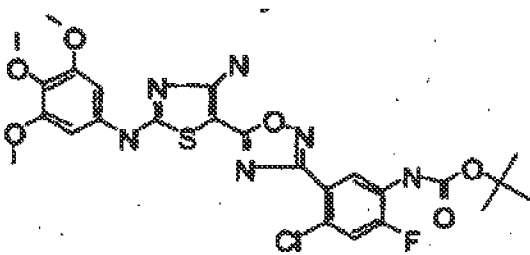
$^1\text{H-NMR}$  (d6-acetone)  $\delta$  9.71 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ESIMS (MH) $^{+}$ : 577.

## 【0376】

実施例B(14): (5-{5-[4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル

## 【0377】

## 【化120】



## 【0378】

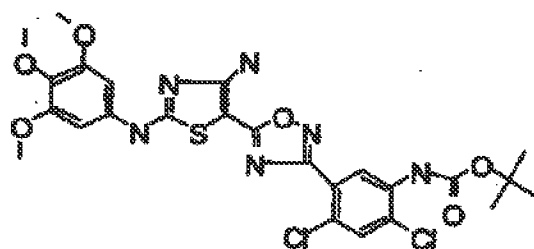
$^1\text{H-NMR}$  (d6-acetone):  $\delta$  9.72 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ESIMS (MH) $^{+}$ : 593 (100%), 595 (30%).

## 【0379】

実施例B (15) : (5- {5- [4-アミノ-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) -チアゾール-5-イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル} -2, 4-ジクロロフェニル) -カルバミックアシッド *tert*-ブチルエステル

## 【0380】

## 【化121】



## 【0381】

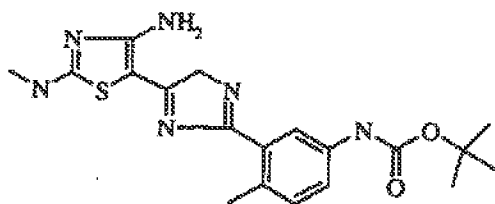
$^1\text{H-NMR}$  (d6-acetone) :  $\delta$  9.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). ESI-MS (MH)<sup>+</sup>: 609 (100%), 611 (60%).

## 【0382】

実施例B (16) : N- (3- {5- [4-アミノ-2- (3, 4, 5-メチルアミノ) -チアゾール-5-イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] -4-メチルフェニル) -カルバミックアシッド *tert*-ブチル

## 【0383】

## 【化122】



## 【0384】

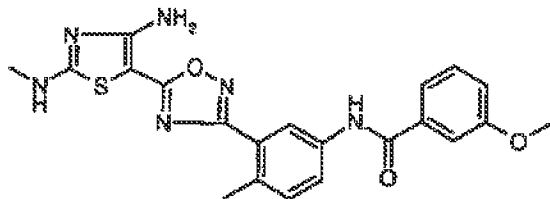
$^1\text{H-NMR}$  (d6-acetone) :  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.02 (d, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.55 (s, 9H). ESIMS: (MH)<sup>+</sup>: 403, (MNa)<sup>+</sup>: 425.

## 【0385】

実施例B (17) : N-(3-{5-[4-アミノ-2-(3,4,5-メチルアミノ)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルフェニル)-3-メトキシベンズアミド

## 【0386】

## 【化123】



## 【0387】

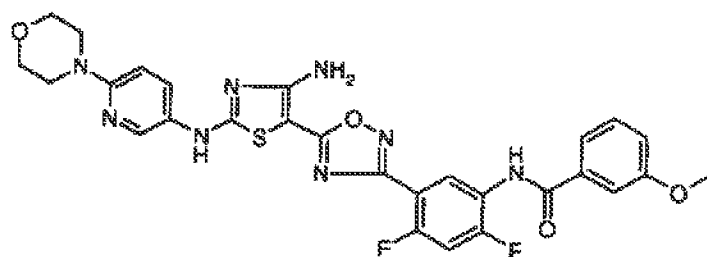
$^1\text{H-NMR}$  (d6-dmsO) :  $\delta$  10.33 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.91 (m, 3H), 2.50 (s, 3H). ESIMS: (MH)<sup>+</sup>: 437, (MNa)<sup>+</sup>: 459.

## 【0388】

実施例B (18) : N- (5- {5- [4-アミノ-2- (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルアミノ) -チアゾール-5-イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル} -2, 4-ジフルオロフェニル) -3-メトキシベンズアミド

【0389】

【化124】



【0390】

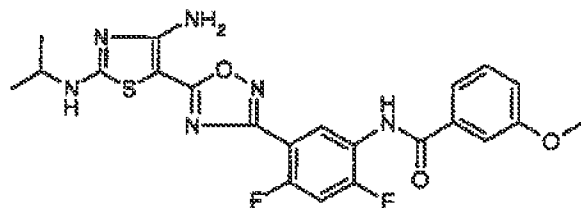
$^1\text{H-NMR}$  (d6-dms o) :  $\delta$  10.62 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (m, 4H), 3.42 (m, 4H). ESI MS : (MH) + : 607.

【0391】

実施例B (19) : N- {5- [5- (4-アミノ-2-イソプロピルアミノ-チアゾール-5-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] -2, 4-ジフルオロフェニル} -3-メトキシベンズアミド

【0392】

【化125】



## 【0393】

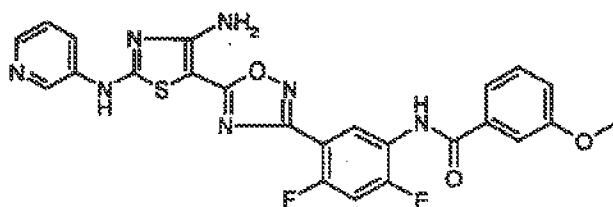
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d6-acetone}$ ) :  $\delta$  9.37 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 7.65–7.60 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.30 (d, 6H).  $\text{ESI-MS}$ : (MH)<sup>+</sup>: 487.

## 【0394】

実施例B (20) : N-(5-{5-[4-アミノ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)-チアゾール-5-イル]-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル}-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミド-TFA塩

## 【0395】

## 【化126】



## 【0396】

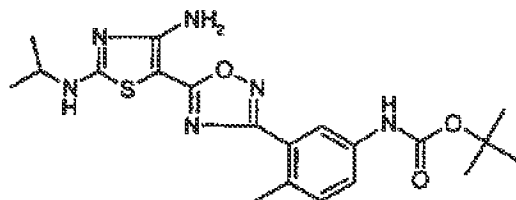
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d6-acetone}$  and  $\text{d6-dmsO}$ ) :  $\delta$  11.07 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.48–7.36 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).  $\text{ESI-MS}$ : (MH)<sup>+</sup>: 522.

## 【0397】

実施例B (21) : {5-[5-(4-アミノ-2-イソプロピルアミノ-チアゾール-5-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-2, 4-ジフルオロフェニル}-カルバミックアシッドtert-ブチルエステル

## 【0398】

## 【化127】



## 【0399】

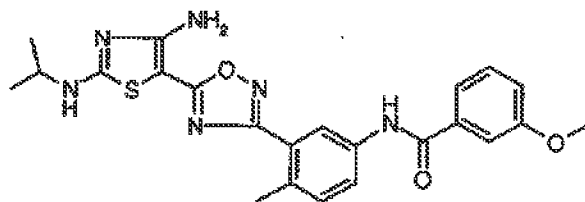
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d6-acetone}$ ) :  $\delta$  8.42 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.29 (d, 6H). ESI-MS: (MH)<sup>+</sup>: 431.

## 【0400】

実施例B(22): N-{3-[5-(4-アミノ-2-イソプロピルアミノチアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-4-メチルフェニル}-3-メトキシベンズアミド

## 【0401】

## 【化128】



## 【0402】

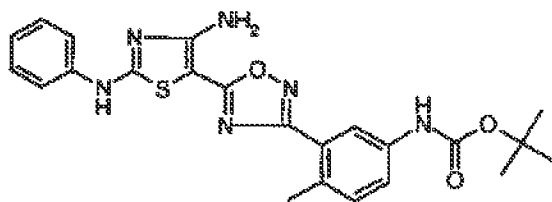
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d6-acetone}$ ) :  $\delta$  9.59 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.43-7.73 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.29 (d, 6H). ESI-MS: (MH)<sup>+</sup>: 465.

## 【0403】

実施例B (23) : {3-[5-(4-アミノ-2-フェニルチアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-4-メチルフェニル}-カルバミックアシッド *tert*-ブチルエステル

## 【0404】

## 【化129】



## 【0405】

$^1\text{H-NMR}$  (d6-acetone) :  $\delta$  9.78 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ESI-MS : (MH)<sup>+</sup> : 465.

## 【0406】

実施例B (24) : (3-{5-[4-アミノ-2-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルフェニル)-カルバミックアシッド *tert*-ブチルエステル

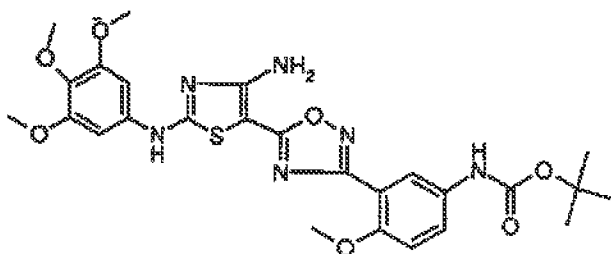
## 【0407】

実施例B (25) : (3-{5-[4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルフェニル)-カルバミックアシッド *tert*-ブチルエステル

## 【0408】

## 【化130】





## 【0409】

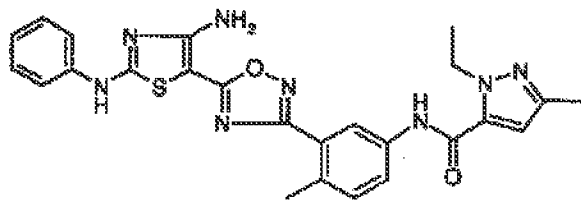
$^1\text{H-NMR}$  (d6-acetone) :  $\delta$  9.62 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.15–7.05 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 6.82 (s, 2H), 6.91 (s, 2H), 4.07–3.85 (s, 9H), 3.76 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). ESI-MS : (MH)<sup>+</sup> : 571.

## 【0410】

実施例B(26) : 2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキシリクアシッド {3-[5-(4-アミノ-2-フェニル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-4-メチル-フェニル}-アミド

## 【0411】

## 【化131】



## 【0412】

$^1\text{H-NMR}$  (d6-acetone) :  $\delta$  10.75 (s, 1H), 9.42 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.45–7.35 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.55 (quartet, 2H), 2.

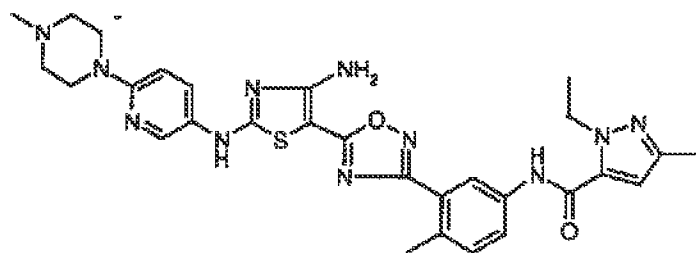
6.2 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.39 (t, 3H). ESIMS  
: (MH)<sup>+</sup>: 500, (MNa)<sup>+</sup>: 523.

【0413】

実施例B(27): 2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキシリクアシッド [3-(5-{4-アミノ-2-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-チアゾール-5-イル}-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-4-メチルフェニル]-アミド

【0414】

【化132】



【0415】

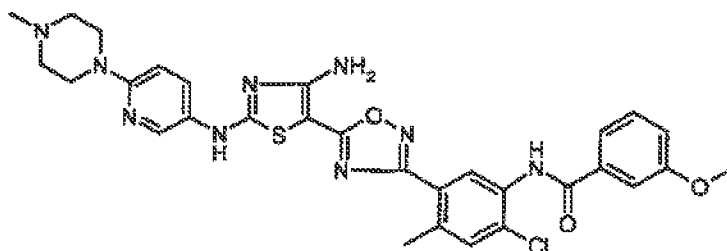
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.37 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.51 (quartet, 2H), 3.58 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.42 (t, 3H). ESIMS  
: (MH)<sup>+</sup>: 600.

【0416】

実施例B(28): N-[5-(5-{4-アミノ-2-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-チアゾール-5-イル}-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-2-クロロ-4-メチルフェニル]-3-メトキシベンズアミド

【0417】

【化133】



## 【0418】

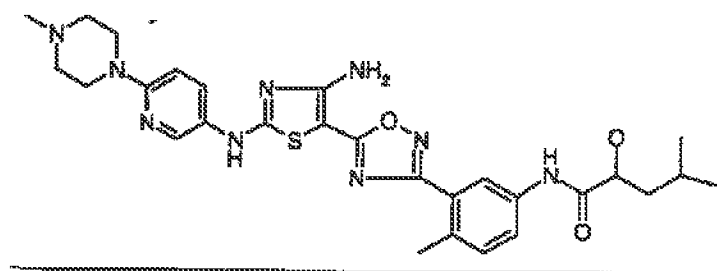
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d6-acetone}$  and  $\text{d6-dmsO}$ ) :  $\delta$  10.51 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.70–7.51 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.20–7.14 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.58 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). ESI-MS: (MH)<sup>+</sup>: 632.

## 【0419】

実施例B (29) : 2-ヒドロキシ-4-メチル-ペンタノイックアシッド [3-(5-{4-アミノ-2-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-チアゾール-5-イル}-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-4-メチル-フェニル]-アミド

## 【0420】

## 【化134】



## 【0421】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.47 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.

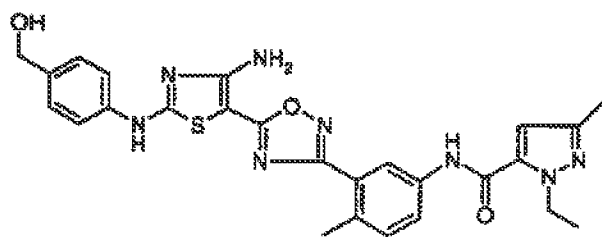
0.0 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 7H), 2.99 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.10 (d, 6H). ESI-MS: (MH)<sup>+</sup>: 578.

【0422】

実施例B (30): 2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキシリクアジド (3- {5- [4-アミノ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -チアゾール-5-イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル} - 4-メチルフェニル) -アミド

【0423】

【化135】



【0424】

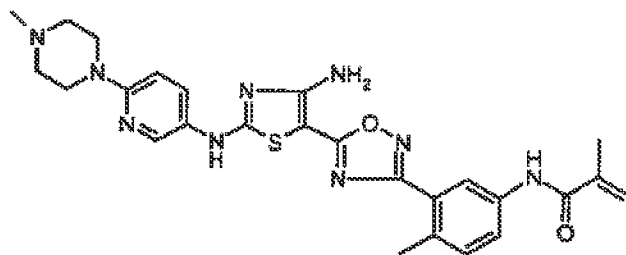
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-acetone): δ 9.77 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 6.90 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.54 (quartet, 2H), 4.14 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.39 (t, 3H). ESI-MS: (MH)<sup>+</sup>: 531.

【0425】

実施例B (31): (Z)-2-メチルブテ-2-ノイックアジド [3- {5- {4-アミノ-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) -フェニル] -チアゾール-5-イル} - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル} - 4-メチルフェニル] -アミド

【0426】

## 【化136】



## 【0427】

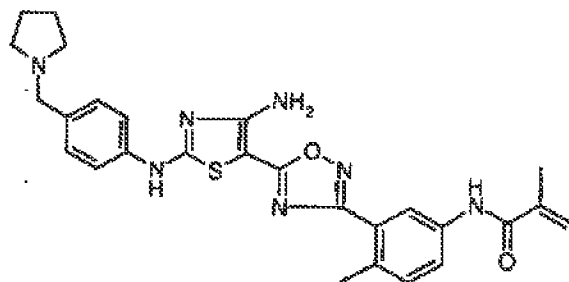
$^1\text{H-NMR}$  (d6-acetone) :  $\delta$  10.55 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.87 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.72 (d, 3H). ESIMS : (MH)<sup>+</sup> : 546.

## 【0428】

実施例B (32) : (Z)-2-メチルブテ-2-ノイックアシッド (3-{5-[4-アミノ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-チアゾール-5-イル}-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-4-メチルフェニル)-アミド

## 【0429】

## 【化137】



## 【0430】

$^1\text{H-NMR}$  (CD3OD) :  $\delta$  8.31 (m, 1H), 7.80 (m, 2H)

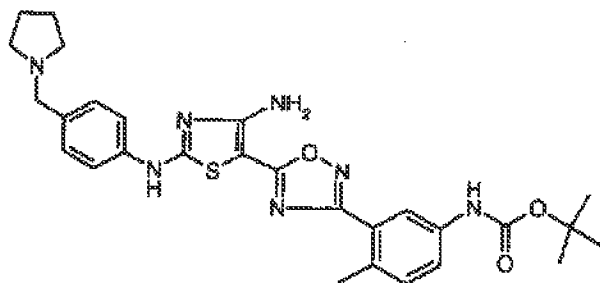
, 7.68 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.99 (m, 4H), 1.80 (m, 3H). ESI-MS: (MH)<sup>+</sup>: 530.

#### 【0431】

実施例B(33): (3-{5-[4-アミノ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-4-メチル-フェニル)-カルバミックアシッドtert-ブチルエステル

#### 【0432】

#### 【化138】



#### 【0433】

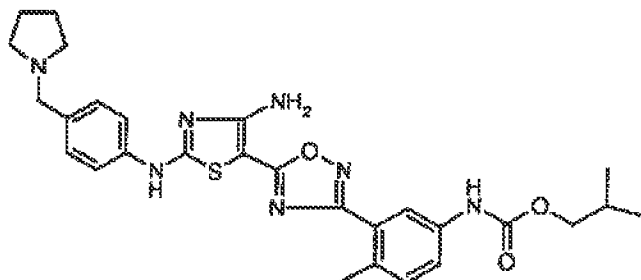
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-acetone): δ 10.48 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 3.47 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ESI-MS: (MH)<sup>+</sup>: 548.

#### 【0434】

実施例B(34): (3-{5-[4-アミノ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-4-メチル-フェニル)-カルバミックアシッドイソブチルエステル

#### 【0435】

## 【化139】

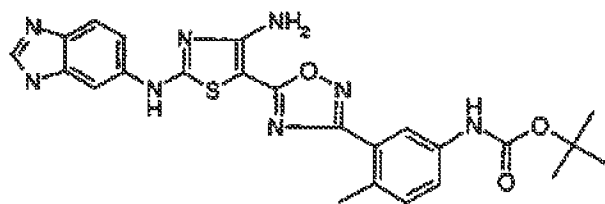


## 【0436】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-acetone}$ ) :  $\delta$  10.46 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.36–7.2 (m, 3H), 7.22 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.92 (d, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 0.97 (d, 6H), ESIMS : (MH)<sup>+</sup> : 548.

## 【0437】

## 【化140】



## 【0438】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-acetone}$ ) :  $\delta$  9.79 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11–8.15 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.79 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ESIMS : (MH)<sup>+</sup> : 505.

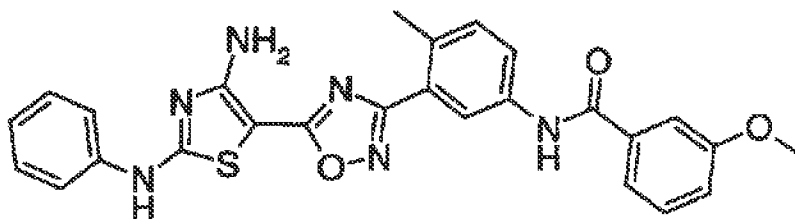
## 【0439】

実施例B (35) : 3-[3-[(3-メトキシベンゾイル) アミノ] -6-メ

チルーフェニル] -5-(2-フェニルアミノ)-4-アミノ-5-チアゾリル  
]-1, 2, 4-オキサジアゾール

【0440】

【化141】



【0441】

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 2.55 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.1 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.2 (s br, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.7 (dd, 2H), 7.95 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.35 (s br, 1H), 10.85 (s br, 1H). ESIMS [MH]<sup>+</sup>: 499.

【0442】

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S: C, 62.64; H, 4.45; N, 16.86; S, 6.43. Found: C, 62.41; H, 4.54; N, 16.72; S, 6.30.

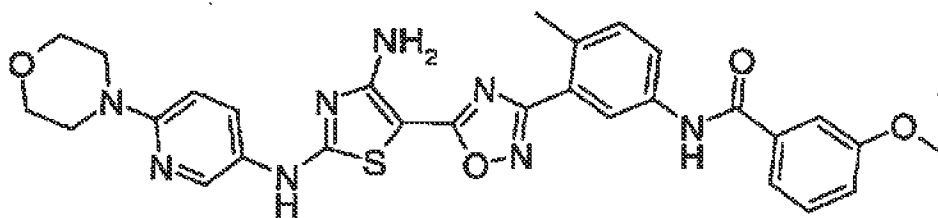
【0443】

実施例B (36) : 3-[3-[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]-6-メチルーフェニル]-5-[2-[3-アミノ-6-(4-ホルホルニル)-ピリジニル]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1, 2, 4-オキサジアゾール

【0444】

【化142】





## 【0445】

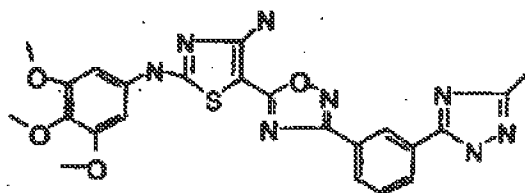
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  2.55 (s, 3H), 3.4 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.9 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.22 (s br, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.4 (dd, 2H), 9.75 (s br, 1H), 10.35 (s br, 1H), 10.7 (s br, 1H). ESIMS  $[\text{MH}]^+$  : 585.

## 【0446】

実施例B (37) : 5- {3- [3- (5-メチル-2H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) -フェニル] - [1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -N2- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -チアゾール-2, 4-ジアミン

## 【0447】

## 【化143】



## 【0448】

(A) 120 mLのエタノール中の1 (6.0 g, 37.5 mmol) にヒドラジン (6.24 mL, 200 mmol, 5.3 eq.) を滴下した。得られた溶液を90℃のオイルバス中に置いた。TLCにより1が消滅するまで、攪拌して

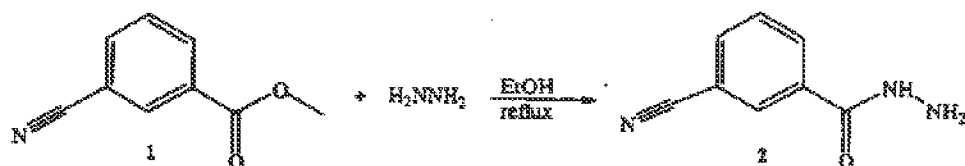
反応させた（2時間まで）。反応を冷却し、溶媒をロータリーエバポレーターにより50 mLまで減らしたところ、白色固体の2が沈殿した。固体を濾過により集めた。濾液の容量をさらに20 mLまで減らし、エーテル（10 mL）で希釈して二度目に発生した2を集めた。 $^1\text{H-NMR}$ により等しく同質であることを確認した後、二度の収集物を混合した（収率：5.07 g, 83%）。 $R_f 1 = 0.8$ （25%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - EtOAc）,  $R_f 2 = 0.2$ （25%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - EtOAc）。

【0449】

2 :  $^1\text{H-NMR}$  (d6-dms o) :  $\delta$  9.98 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 4.60 (s, 2H)。

【0450】

【化144】



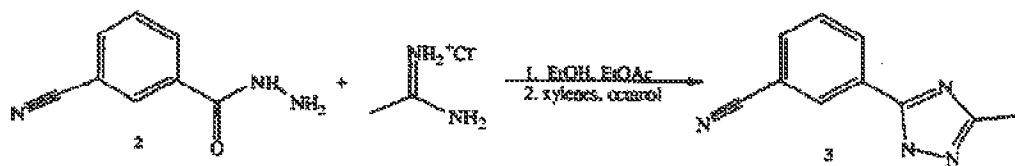
【0451】

(B) 20 mL 無水エタノール中のアセトアミジン塩酸（2.3 g, 24.6 mmol, 1 eq.）溶液に、NaOEt（24.6 mL, エタノール中 1M, 1 eq.）をアルゴン下で添加した。30分後、濁った溶液を、セライトを充填したフリット化した漏斗で濾過した。得られた無色の溶液に、2を添加した。2の添加時に、反応液は黄色になり、濁った。溶液は約5分の攪拌で、透明になり、その後、大量の沈殿が形成された。TLCにより2が消滅するまで（3時間）、攪拌により反応を行なった。 $R_f 2 = 0.75$ （30% EtOH : 30%  $\text{CHCl}_3$  : 40% EtOAc）, リサイクルしなかった中間体の  $R_f = 0.2$ （30% EtOH : 30%  $\text{CHCl}_3$  : 40% EtOAc）。2.07 gの、この中間体を10 mLのキシレン、及び、0.52 mLの1-オクタノールに溶解し、1

50℃のオイルバス中に置いた。約15時間後、TLCにより、完全に3への変換を観察し、白色結晶が沈殿した。結晶を冷キシレンで洗浄し、乾燥して1.636gの3を得た。Rf3=0.6 (30% EtOH:30% CHCl<sub>3</sub>:40% EtOAc)。<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-dms<sub>o</sub>): δ 13.89 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 2.43 (s, 3H)。

【0452】

【化145】



【0453】

化合物3は、B(1)と同様の方法でさらに反応を行い、実施例B(37)を得た。<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>acetone): δ 8.85 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。ESI-MS: (MH)<sup>+</sup>: 507。

【0454】

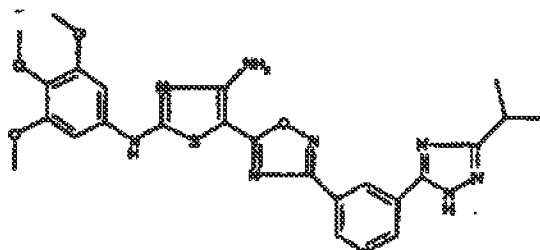
実施例B(38)及びB(39)はB(37)で説明したのと同様の方法で作成した。

【0455】

実施例B(38): 5-{3-[3-(5-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-N<sup>2</sup>-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

【0456】

【化146】



## 【0457】

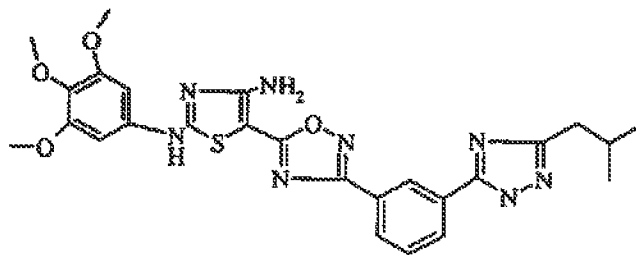
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d6-acetone}$ ) :  $\delta$  13.79 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.13 (septet, 1H), 1.33 (d, 6H). ESI-MS : (MH)<sup>+</sup> : 535.

## 【0458】

実施例B (39) : 5-(3-{5-[5-イソブチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェニル}-[1,2,4]-オキサジアゾール-5-イル)-N2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

## 【0459】

## 【化147】



## 【0460】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d6-acetone}$ ) :  $\delta$  12.75 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.93 (s, 2H)

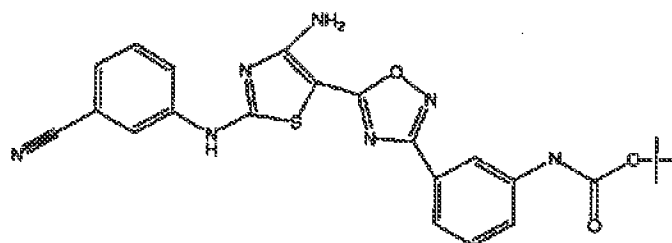
, 3.77 (s, 6H), 3.67 (s, 3H), 2.51 (d, 2H), 2.01 (m, 1H), 0.98 (d, 6H). ESI-MS: (MH)<sup>+</sup>: 549.

【0461】

实施例B (40)

【0462】

【化148】

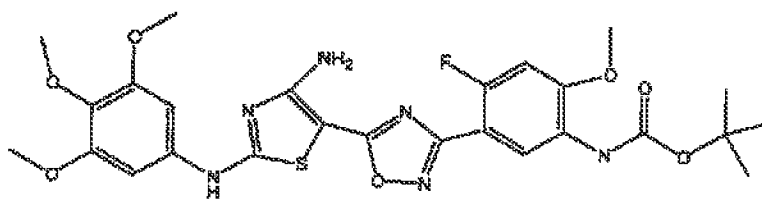


【0463】

实施例B (41)

【0464】

【化149】

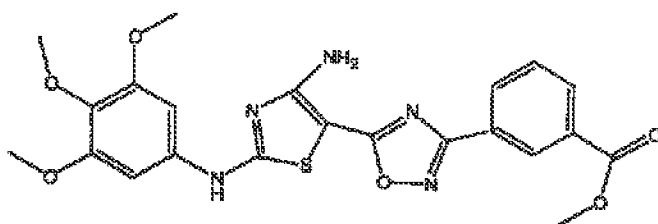


【0465】

实施例B (42)

【0466】

【化150】

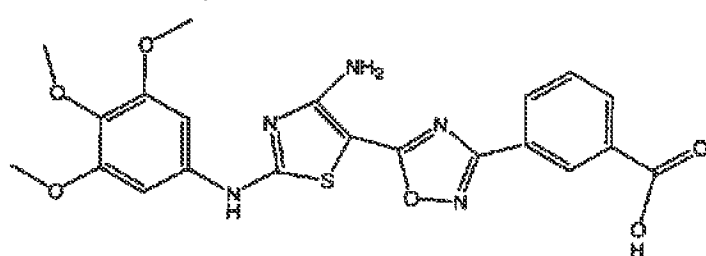


【0467】

実施例 B (43)

【0468】

【化151】



【0469】

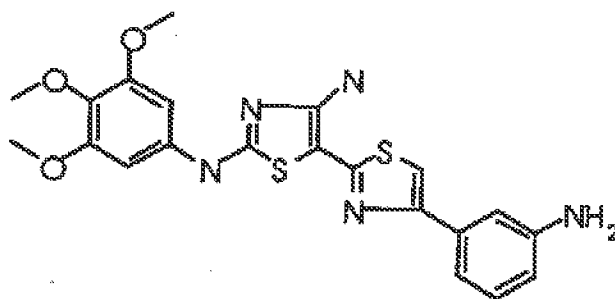
実施例 C (1)

【0470】

4-(3-アミノフェニル)-N2'-(3,4,5-トリメトキシフェニル)  
-[2,5]ピチアゾリル2',4'-ジアミン

【0471】

【化152】



【0472】

実施例A (1) のように調製した (3-ニトロフェニル) -N2'-トリメトキシフェニル- [2, 5'] ビチアゾリル2', 4'-ジアミン (1 mmol) の溶液、及び、DMF (3 mL) 中の塩化スズ (3 mmol) を、アルゴン下、50℃ (内部温度) で2.5時間攪拌した。得られた暗茶色の溶液を酢酸エチル (10 mL) 及びNaHCO<sub>3</sub> (10 mL) で希釈し、沈殿を形成させ、それを濾過により除去し、50% DMF/酢酸エチル (20 mL) で濾液がほぼ無色になるまでリンスした。次いで、濾液をNaHCO<sub>3</sub> (30 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィー (溶出勾配: 10% アセトン/CHCl<sub>3</sub> から40% アセトン/CHCl<sub>3</sub>) で精製し、4- (3-アミノフェニル) -N2'- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - [2, 5] ビチアゾリル2', 4'-ジアミンを得た。Mp 205-210℃ (decomp). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.35 (br d, NH<sub>2</sub>), 7.41 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 4.82 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.57-6.52 (m, 1H), 5.13 (br d, NH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 6H), 3.65 (s, 3H). FABMS (MH<sup>+</sup>): 456.

#### 【0473】

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C, 55.37; H, 4.65; N, 15.37; S, 14.08. Found: C, 55.59; H, 4.72; N, 15.11; S, 13.92.

#### 【0474】

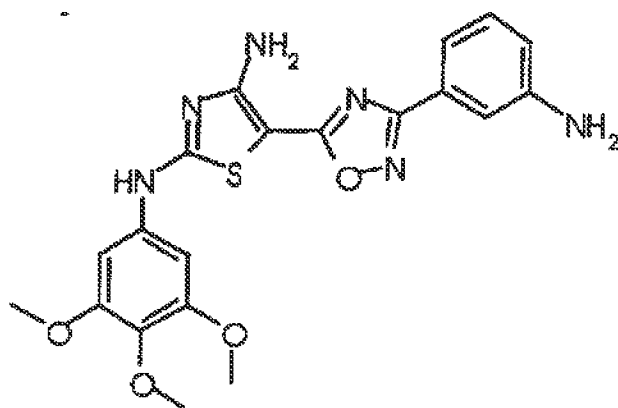
#### 実施例C (2)

#### 【0475】

3- [3-アミノフェニル] -5- [2- [ (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) アミノ] -4-アミノ-5-チアゾリル] -1, 2, 4-オキサジアゾール

#### 【0476】

#### 【化153】



## 【0477】

267mgの3-(3-*t*-ブチルオキシカルボキシーアミノフェニル)-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール(実施例B(2)に従って調製)を3mLのジクロロメタン中50%トリフルオロ酢酸に溶解した液を60分間、室温にて攪拌し、次いで、氷に注いだ。3NのNaOHを溶液が塩基性になるまで滴下し、混合液をEtOAcで抽出した。有機層をNaHCO<sub>3</sub>及び食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を除去し、204mgの、淡黄色の固体の表題の化合物を得た(収率95%)。

## 【0478】

<sup>1</sup>HNMR (d<sub>6</sub>-acetone) : δ 3.6 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.8 (s br, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.85 (s br, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 9.6 (s br, 1H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 441; (M-H<sup>-</sup>) : 439.

## 【0479】

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S : C, 54.53; H, 4.58; N, 19.08; S, 7.28. Found : C, 54.79; H, 4.59; N, 18.81; S, 7.09.

## 【0480】



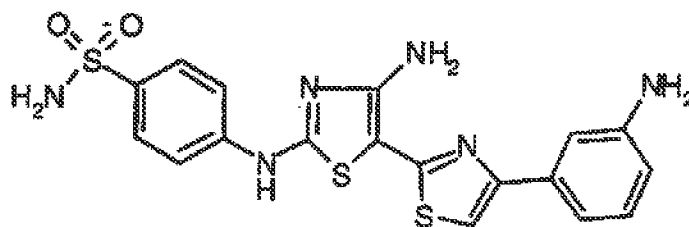
実施例C (3)

【0481】

4-[4'-アミノ-4-(3-アミノフェニル)-[ピチアゾリル2'-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

【0482】

【化154】



【0483】

上述した実施例C (1) 及びC (2) と同様の方法で、表題の化合物を調製した。

【0484】

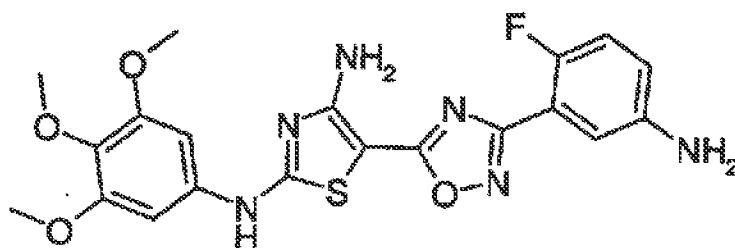
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.88 (s, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H). FABMS ( $\text{MH}^+$ ) : 445.

【0485】

実施例C (4) : 3-[3-アミノ-6-フルオロフェニル]-5-[2-[(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミノ-4-アミノ]-5-チアゾリル]-1, 2, 4-オキサジアゾール

【0486】

【化155】



## 【0487】

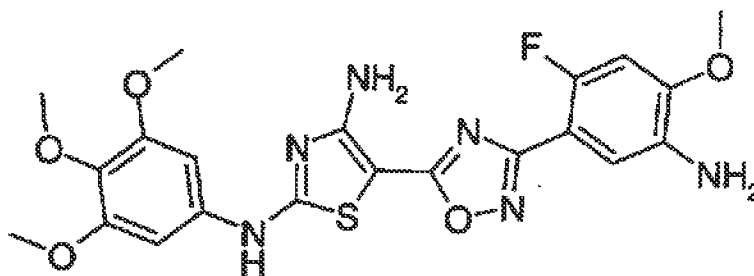
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-MeOD}$  10:1):  $\delta$  3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 6.75 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.7 (s br, 1H). ESIMS  $[\text{MH}]^+$ : 459.

## 【0488】

実施例C (5): 3-[2-フルオロ-4-メトキシ-5-アミノフェニル]-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

## 【0489】

## 【化156】



## 【0490】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  3.6 (s, 3H), 3.8 (s, 6H), 4.0 (s, 3H), 6.95 (s br, 2H), 7.2 (m, 3H), 8.65 (d, 1H), 9.05 (s br, 1H). ESIMS  $[\text{MH}]^+$ : 489.

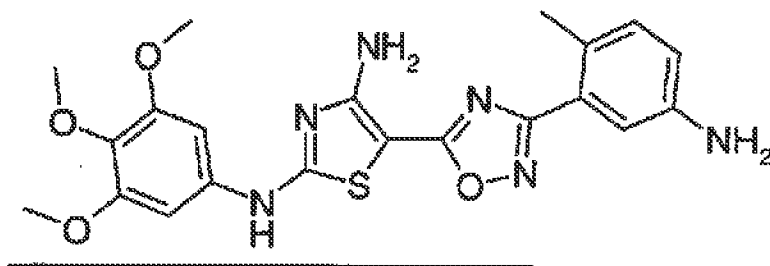
## 【0491】

実施例C (6): 3-(3-アミノ-6-メチルフェニル)-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -アミノ-4-アミノ] -5-チアゾリル  
 ] -1, 2, 4-オキサジアゾール

【0492】

【化157】



【0493】

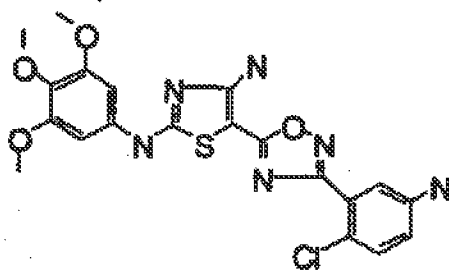
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.05 (s, 3H), 3.8 (s, 9H), 6.2 (s br, 2H), 6.6 (s br, 2H), 6.8 (m br, 1H), 7.05 (m br, 1H), 7.45 (s br, 1H).  $\text{ESI-MS}$  [ $\text{MH}$ ] $^+$  : 455.

【0494】

実施例C (7) : 5-[3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]-N<sup>2</sup>-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2, 4-ジアミン

【0495】

【化158】



【0496】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-acetone}$ ) :  $\delta$  9.58 (s, 1H), 7.13 (

m, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.70 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.58 (s, 3H).

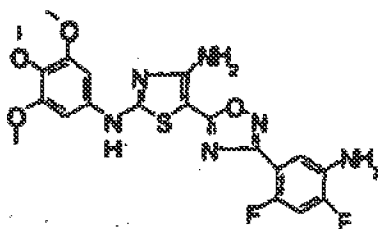
ESI MS: (MH)<sup>+</sup>: 475 (100%), 477 (30%).

【0497】

実施例C(8): 5-[3-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-N<sup>2</sup>-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

【0498】

【化159】



【0499】

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-acetone): δ 9.72 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H).

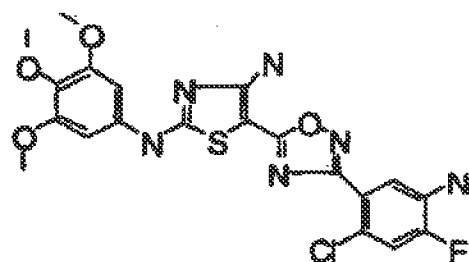
ESI MS (MH)<sup>+</sup>: 477.

【0500】

実施例C(9): 5-[3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

【0501】

【化160】



## 【0502】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d6-dms-o}$ )  $\delta$  10.76 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.18 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.73 (s, 3H). ESIMS (MH) +493 (100%), 495 (30%).

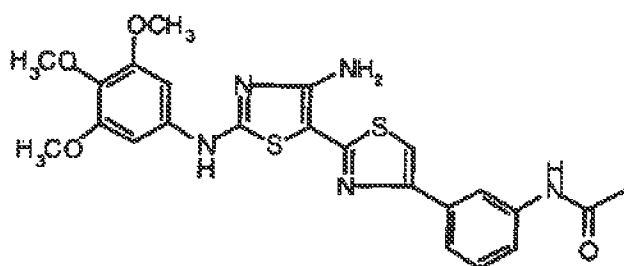
## 【0503】

実施例D (1)

N- {3- [4'-アミノ-2'-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2, 5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル} アセトアミド

## 【0504】

## 【化161】



## 【0505】

無水酢酸 (21.3  $\mu\text{L}$ , 0.2250 mmol) を、実施例C (1) に記載のように調製した4-(3-アミノフェニル)-N2'-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-[2, 5]ピチアゾリル2', 4'-ジアミン (50.0 mg, 0.1125 mmol) の溶液に添加し、ピリジン (28.5  $\mu\text{L}$ , 0.352 mmol)、DMF (70  $\mu\text{L}$ ) 及びTHF (700  $\mu\text{L}$ ) に、 $-15^\circ\text{C}$  (浴温

度)で溶解した。30分後、反応液にMeOH(0.5mL)を加え、濃縮し、実験に用いるC-18逆相HPLC(溶出勾配:95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA/CH<sub>3</sub>CN-5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA/CH<sub>3</sub>CN)で精製して、46mgのN-{3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-アセトアミドを得た。

#### 【0506】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.90-6.10 (bs, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ESIMS (MH<sup>+</sup>): 498. Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·(0.5H<sub>2</sub>O, 0.5acetone): C, 54.93; H, 5.08; N, 13.08; S, 11.97. Found: C, 54.73; H, 4.80; N, 13.21; S, 11.98.

#### 【0507】

実施例D(1)に記載の方法と同様に、以下の実施例D(2)からD(57)を調製した。

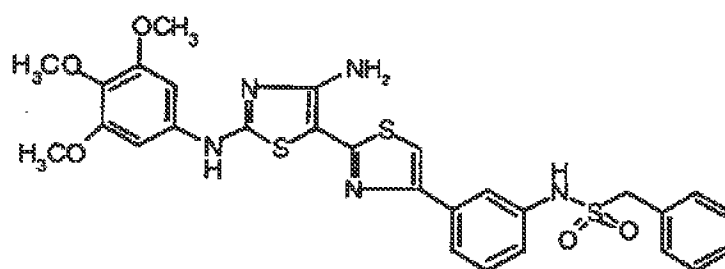
#### 【0508】

##### 実施例D(2)

N-{3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-C-フェニル-メタンスルホンアミド

#### 【0509】

#### 【化162】



## 【0510】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.55 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.26–7.16 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.90–6.00 (bs, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.74 (s, 3H).  $\text{ESI-MS}$  ( $\text{M}^+$ ) : 610.

## 【0511】

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ : C, 54.67; H, 4.52; N, 11.39. Found: C, 54.70; H, 4.52; N, 11.04.

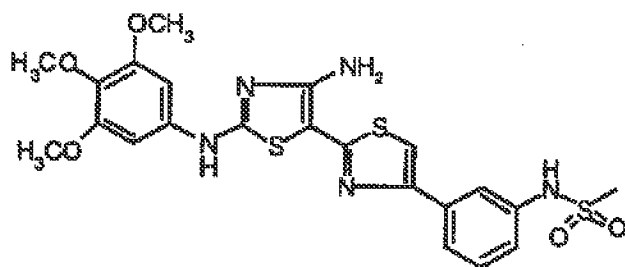
## 【0512】

実施例D (3)

N- {3- [4'-アミノ-2'-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2, 5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-メタンスルホンアミド

## 【0513】

## 【化163】



## 【0514】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.81 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.73 (bs, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (s, 3H).  $\text{ESI MS (MH}^+)$  : 534.

## 【0515】

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_3 \cdot 0.9\text{TFA} : \text{C}, 44.92; \text{H}, 3.79; \text{N}, 11.01; \text{S}, 15.12$ .

Found: C, 44.94; H, 3.87; N, 11.12.

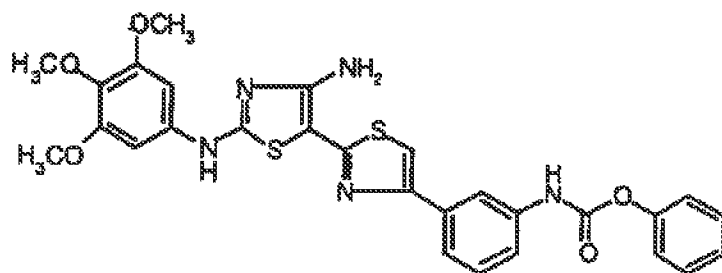
## 【0516】

実施例D (4)

{3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}カルバミックアシッドフェニルエステル

## 【0517】

## 【化164】





## 【0518】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.64 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.46–7.38 (m, 5H), 7.28–7.18 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.09 (bs, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.87 (s, 3H). ESI-MS ( $\text{MH}^+$ ) : 576.

## 【0519】

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.3\text{DMF} : \text{C}, 58.08; \text{H}, 4.57; \text{N}, 12.42; \text{S}, 10.73$ .

Found : C, 58.33; H, 4.39; N, 11.53; S, 10.68.

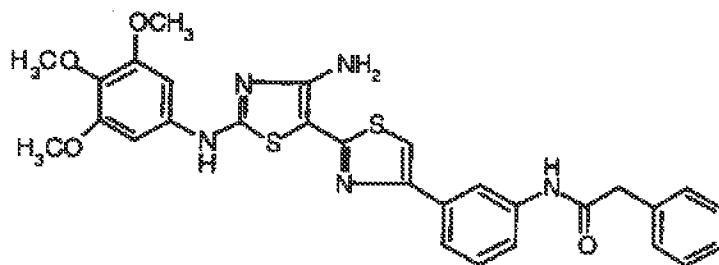
## 【0520】

実施例D (5)

N- {3- [4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']-ビチアゾリル4-イル]-フェニル}-2-フェニル-アセトアミド

## 【0521】

## 【化165】



## 【0522】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.89 (s, 1H), 7.64 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.47–7.32 (m, 7H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.06 (bs, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 2H). ESI-MS (

$\text{MH}^+$ ) : 574.

【0523】

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{29} \text{H}_{27} \text{N}_5 \text{O}_4 \text{S}_2$  : C, 60.71; H, 4.74; N, 12.21; S, 11.18. Found: C, 60.88; H, 4.78; N, 12.00; S, 11.14.

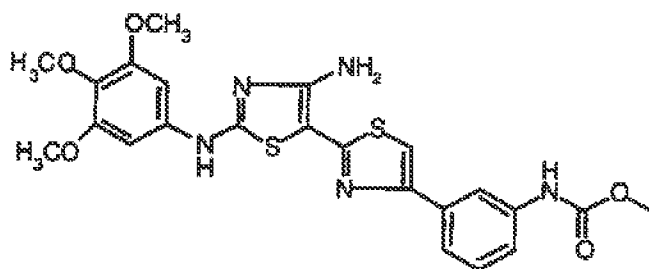
【0524】

実施例D (6)

{3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-カルバミックアシッドメチルエステル

【0525】

【化166】



【0526】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.14 (s, 1H), 7.82 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.40-6.20 (bs, 1H), 4.12 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ESIMS ( $\text{MH}^+$ ) : 514.

【0527】

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23} \text{H}_{23} \text{N}_5 \text{O}_5 \text{S}_2 \cdot 0.35 \text{H}_2 \text{O}$  : C, 53.13; H, 4.60; N, 13.47; S, 12.34. Found: C, 53.10; H, 4.58; N, 13.34; S, 12.11.

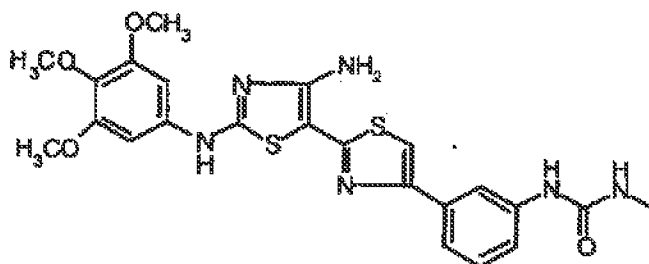
【0528】

実施例D (7)

1- {3- [4'-アミノ-2'-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2, 5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-3-メチルウレア

【0529】

【化167】



【0530】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.63 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.00-6.10 (bs, 1H), 5.35 (bs, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.3 Hz, 3H). ESI-MS (MH<sup>+</sup>) : 513.

【0531】

Anal. Calcd. for C<sub>23</sub> H<sub>24</sub> N<sub>6</sub> O<sub>4</sub> S<sub>2</sub> · 0.4 H<sub>2</sub>O : C, 53.14; H, 4.81; N, 16.17; S, 12.34. Found : C, 53.15; H, 4.75; N, 16.12; S, 12.46.

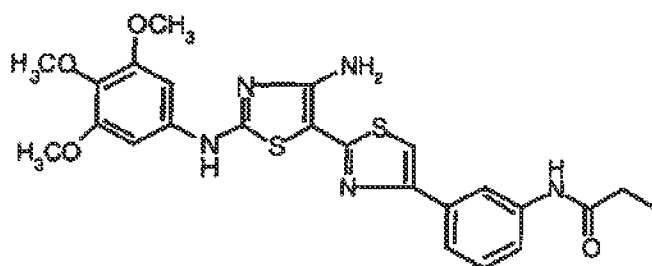
【0532】

実施例D (8)

N- {3- [4'-アミノ-2'-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2, 5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-プロピオンアミド

【0533】

【化168】



## 【0534】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.20–6.35 (bs, 1H), 4.11 (s, 6H), 4.07 (s, 3H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ESI-MS (MH<sup>+</sup>) : 512.

## 【0535】

Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> : C, 56.34; H, 4.93; N, 13.69; S, 12.54. Found : C, 56.22; H, 5.01; N, 13.48; S, 12.73.

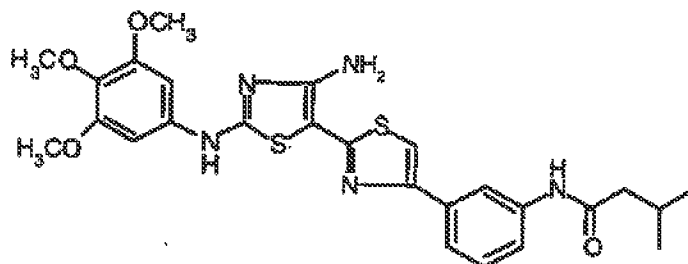
## 【0536】

実施例D (9)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-[2,5'-]bisthiazolyl-4-yl]-phenyl}-isobutyramide

## 【0537】

## 【化169】



## 【0538】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.46 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.00–6.20 (bs, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.18 (m, 3H), 0.95 (d, J=6.3 Hz, 6H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 540.

## 【0539】

Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O : C, 56.91; H, 5.51; N, 12.76; S, 11.69. Found : C, 57.33; H, 5.57; N, 12.28; S, 11.64.

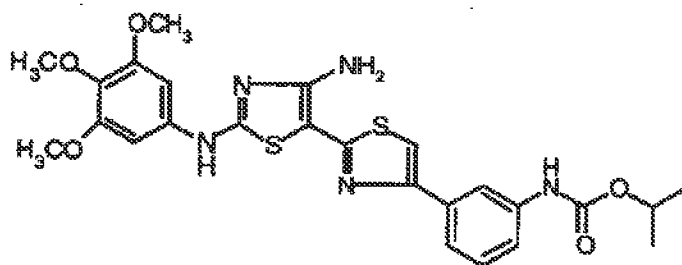
## 【0540】

実施例D (10)

{3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-カルバミックアシッドイソプロピルエステル

## 【0541】

## 【化170】



## 【0542】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.93 (s, 1H), 7.60 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.08 (bs, 2H), 5.06 (m, J=6.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 1.3

3 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ESI-MS ( $MH^+$ ): 542.

【0543】

Anal. Calcd. for  $C_{25}H_{27}N_5O_5S_2$ : C, 55.44; H, 5.02; N, 12.93; S, 11.84. Found: C, 55.15; H, 5.14; N, 12.46; S, 11.75.

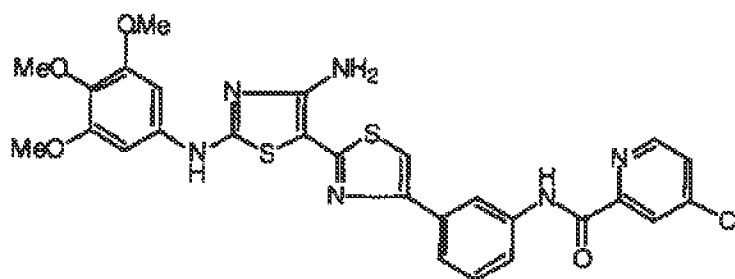
【0544】

実施例D (11)

4-クロロピリジン-2-カルボキシリクアシッド {3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-アミド

【0545】

【化171】



【0546】

HRFABMS: Calcd. for  $C_{27}H_{23}ClN_6O_4S_2$  ( $MH^+$ ): 594.0911. Found: 594.0927.

Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{23}ClN_6O_4S_2$ : C, 54.94; H, 3.90; N, 14.12; S, 10.78. Found: C, 54.43; H, 3.87; N, 14.01; S, 10.92.

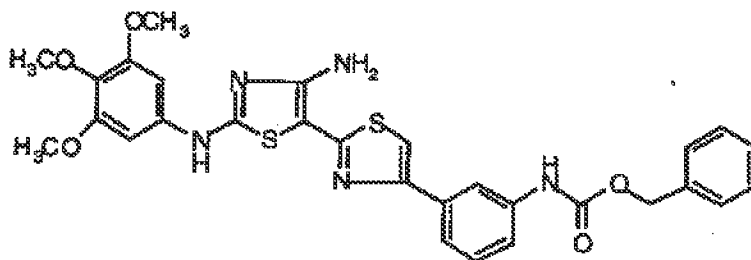
【0547】

実施例D (12)

{3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-カルバミックアシッドベンジルエステル

【0548】

【化172】



【0549】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.93 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 7H), 7.12 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.07 (bs, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.87 (s, 3H). ESI-MS (MH<sup>+</sup>) : 590.

【0550】

Anal. Calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> : C, 59.07; H, 4.62; N, 11.88; S, 10.88. Found : C, 58.84; H, 4.64; N, 11.71; S, 11.07.

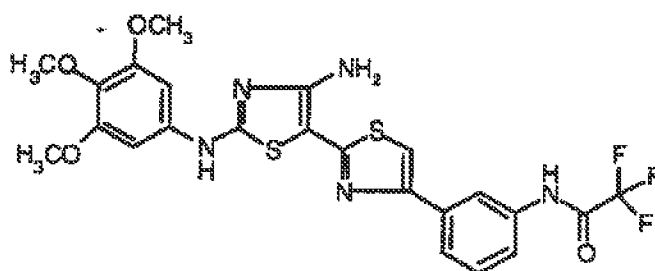
【0551】

#### 実施例D (13)

N- {3- [4'-アミノ-2'-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2, 5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

【0552】

【化173】



## 【0553】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.14 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.79 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.05 (bs, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.87 (s, 3H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 552.

HRMS (FAB), m/z Calcd. for C<sub>23</sub> H<sub>20</sub> F<sub>3</sub> N<sub>5</sub> O<sub>4</sub> S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) : 552.0987. Found : 552.0981.

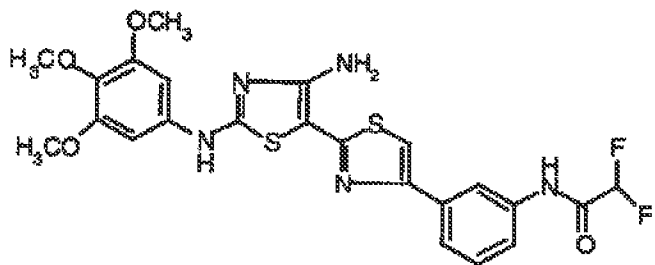
## 【0554】

実施例D (14)

N- {3- [4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-2,2-ジフルオロアセトアミド

## 【0555】

## 【化174】



## 【0556】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.15 (s, 1H), 7.98 (bs, 1H)



, 7.75 (d,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.46 (t,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.17 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.08 (bs, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.52 (s, 1H). ESIMS ( $\text{MH}^+$ ): 534.

【0557】

HRMS (FAB),  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$  ( $\text{M}+\text{Cs}^+$ ): 666.0057. Found: 666.0032.

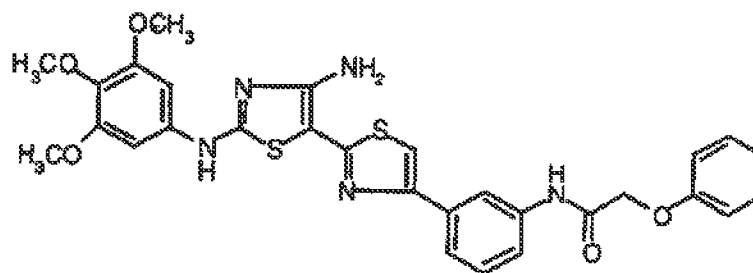
【0558】

実施例D (15)

N- {3- [4'-アミノ-2'-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2, 5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-2-フェノキシアセトアミド

【0559】

【化175】



【0560】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.63 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.32 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.01 (bs, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.78 (s, 3H). ESIMS ( $\text{MH}^+$ ): 590.

【0561】

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2 \cdot (0.7\text{H}_2\text{O}, 0.2\text{EtOAc})$ : C, 57.73; H, 4.88; N, 11.30; S, 1

5.74. Found: C, 57.97; H, 4.59; N, 11.08; S, 10.33.

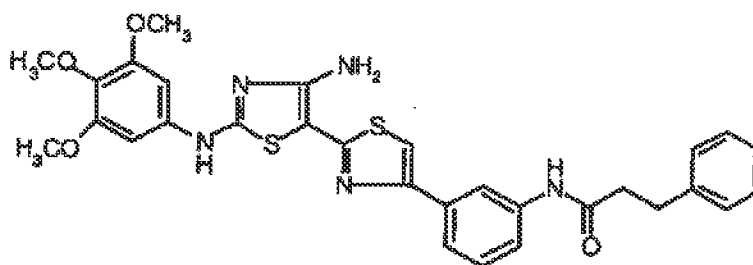
【0562】

実施例D (16)

N- {3- [4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-3-フェニルプロピオンアミド

【0563】

【化176】



【0564】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.07 (bs, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.72 (t, J=7.5 Hz, 2H). ESI-MS (MH<sup>+</sup>): 588.

【0565】

Anal. Calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C, 61.31; H, 4.97; N, 11.92; S, 10.91. Found: C, 60.67; H, 5.09; N, 11.77; S, 10.69.

【0566】

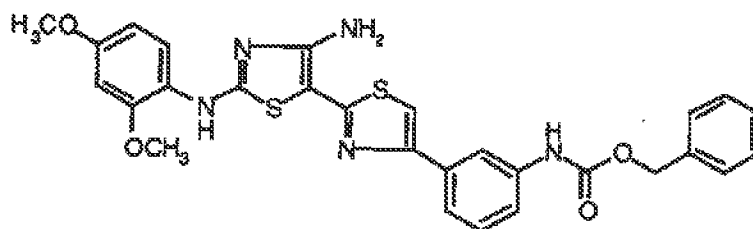
実施例D (17)

{3- [4'-アミノ-2'-(2,4-ジメトキシフェニルアミノ)-[2

, 5' ] ピチアゾリル4-イル] -フェニル} -カルバミックアシッドベンジル  
エステル

【0567】

【化177】



【0568】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.16 (m, 7H), 6.85 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.31 (m, 3H), 6.00–5.70 (bs, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (s, 3H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 560.

【0569】

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · 0.7H<sub>2</sub>O : C, 59.14; H, 4.61; N, 12.32; S, 11.28. Found : C, 59.51; H, 4.41; N, 11.82; S, 10.90.

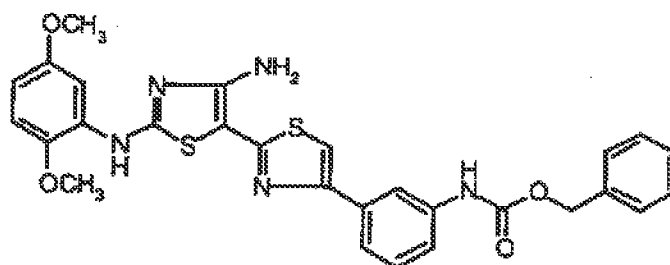
【0570】

#### 実施例D (18)

{3-[4'-アミノ-2'-(2,5-ジメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-カルバミックアシッドベンジル  
エステル

【0571】

【化178】



## 【0572】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.16 (m, 7H), 6.85 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.31 (m, 3H), 6.00–5.70 (bs, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.60 (s, 3H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 560.

## 【0573】

Anal. Calcd. for C<sub>28</sub> H<sub>25</sub> N<sub>5</sub> O<sub>4</sub> S<sub>2</sub> : C, 60.09; H, 4.50; N, 12.51; S, 11.46. Found : C, 60.52; H, 4.64; N, 12.00; S, 10.96.

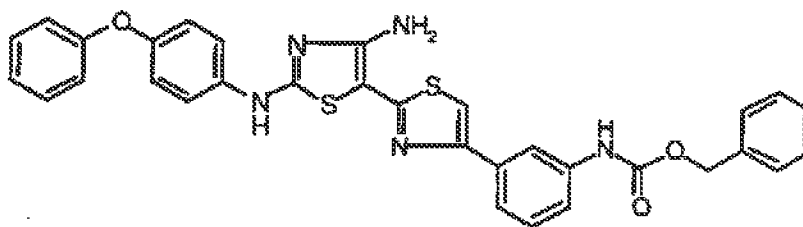
## 【0574】

実施例D (19)

{3-[4'-アミノ-2'-(4-フェノキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-カルバミックアシッドベンジルエステル

## 【0575】

## 【化179】



## 【0576】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.46 (m, 10H), 7.11 (m, 8H), 6.81 (s, 1H), 6.08 (bs, 2H), 5.25 (s, 2H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 592.

【0577】

Anal. Calcd. for C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> : C, 64.96H, 4.26; N, 11.84; S, 10.84. Found: C, 64.68; H, 4.36; N, 11.58; S, 10.65.

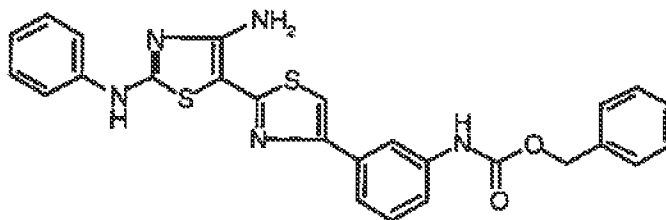
【0578】

実施例D (20)

[3-(4'-アミノ-2'-フェニルアミノ-[2,5']ピチアゾリル4-イル)-フェニル]-カルバミックアシッドベンジルエステル

【0579】

【化180】



【0580】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.30 (m, 12H), 7.10 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.10-5.90 (bs, 2H), 5.15 (s, 2H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 500.

【0581】

HRMS (FAB), m/z Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) : 500.1215. Found: 500.1232.

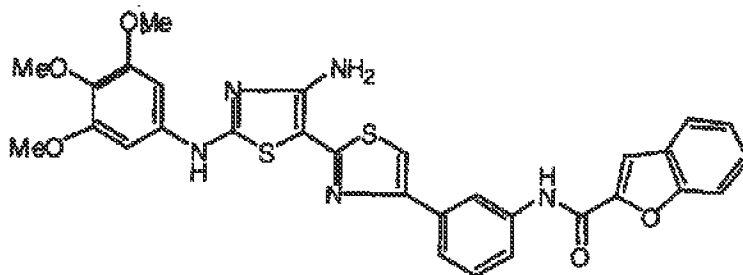
【0582】

実施例D (21)

ベンゾフラン-2-カルボキシリックアシッド {3-[4'-アミノ-2'-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2, 5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-アミド

【0583】

【化181】



【0584】

ESMS ( $MH^+$ ): 600.

Anal. Calcd for  $C_{30}H_{25}N_5O_5S_2 \cdot 0.75H_2O$ :  
C, 58.76; H, 4.36; N, 11.42; S, 10.46. Found  
: C, 58.74; H, 4.08; N, 11.46; S, 10.41.

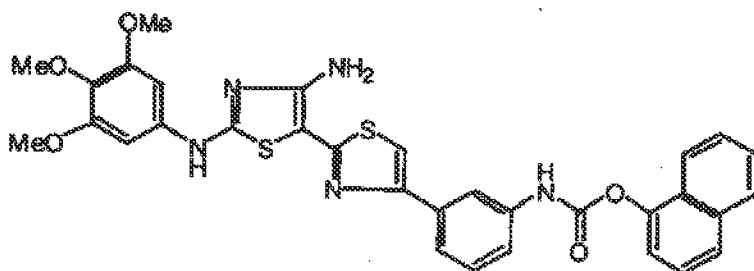
【0585】

実施例D(22)

{3-[4'-アミノ-2'-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2, 5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-カルバミックアシッドナフタレン-1-イルエステル

【0586】

【化182】



## 【0587】

ESMS ( $MH^+$ ) : 626.

Anal. Calcd for  $C_{32}H_{27}N_5O_5S_2 \cdot 0.7H_2O$ : C, 60.21; H, 4.48; N, 10.97; S, 10.05. Found: C, 60.24; H, 4.31; N, 10.72; S, 10.03.

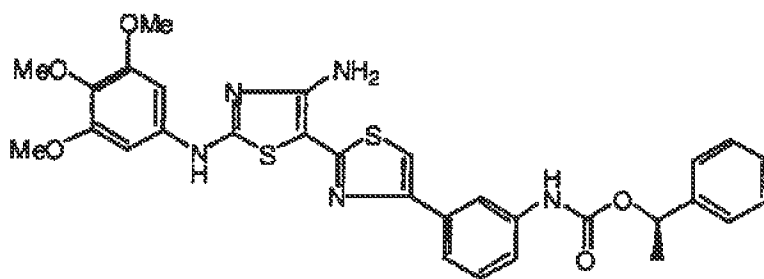
## 【0588】

実施例D (23)

{3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-カルバミックアシッド1-R-フェニル-エチルエステル

## 【0589】

## 【化183】



## 【0590】

ESMS ( $MH^+$ ) : 604.

Anal. Calcd for  $C_{30}H_{29}N_5O_5S_2 \cdot 0.4H_2O$ : C, 58.98; H, 4.92; N, 11.46; S, 10.50. Found: C, 58.93; H, 4.90; N, 11.41; S, 10.27.

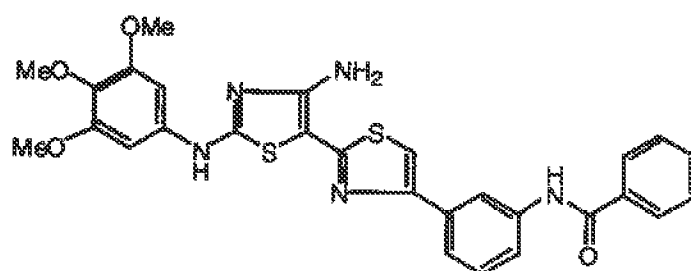
## 【0591】

実施例D (24)

N-{3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-ベンズアミド

## 【0592】

## 【化184】



## 【0593】

ESMS ( $MH^+$ ) : 560.

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{25}N_5O_4S_2$  : C, 60.09 ;  
H, 4.50 ; N, 12.51 ; S, 11.46. Found : C, 60.07  
; H, 4.54 ; N, 12.45 ; S, 11.42.

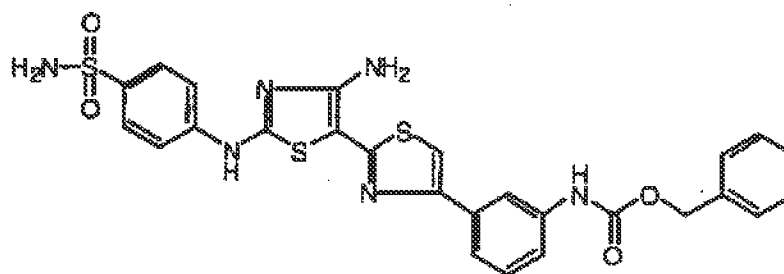
## 【0594】

実施例D (25)

{3-[4'-アミノ-2'-(4-スルファモイルフェニルアミノ)-[2,  
5']ピチアゾリル4-イル]フェニル}-カルバミックアシッドベンジル  
エステル

## 【0595】

## 【化185】



## 【0596】

ESMS ( $MH^+$ ) : 579.

## 【0597】

実施例D (26)

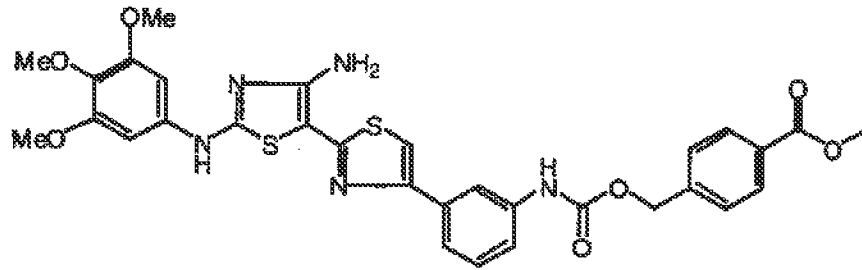
4-{3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミ



ノ) - [2, 5'] ビチアゾリル4-イル] - フェニルカルバモイルオキシメチ  
ル} - ペンゾイックアシッドメチルエステル

【0598】

【化186】



【0599】

ESMS ( $MH^+$ ) : 648.

Anal. Calcd for  $C_{31}H_{29}N_5O_7S_2$  : C, 57.48 ;  
H, 4.51 ; N, 10.81 ; S, 9.90. Found : C, 57.66 ;  
H, 4.52 ; N, 10.64 ; S, 10.08.

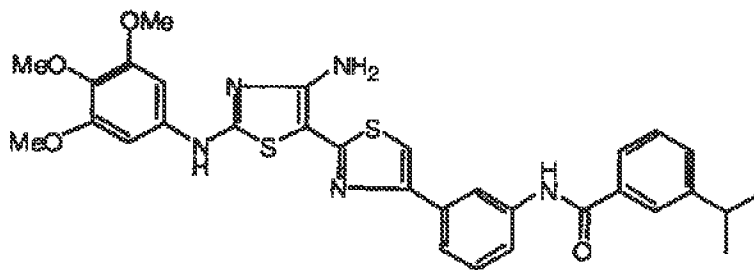
【0600】

実施例D (27)

N - {3 - [4' - アミノ - 2' - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニルアミ  
ノ) - [2, 5'] ビチアゾリル4-イル] - フェニル} - 3 - イソプロピルー  
ベンズアミド

【0601】

【化187】



【0602】

ESMS ( $MH^+$ ) : 602.

Anal. Calcd for  $C_{31}H_{31}N_5O_4S_2$  : C, 61.88; H, 5.19; N, 11.64; S, 10.66. Found : C, 61.45; H, 5.38; N, 11.30; S, 10.38.

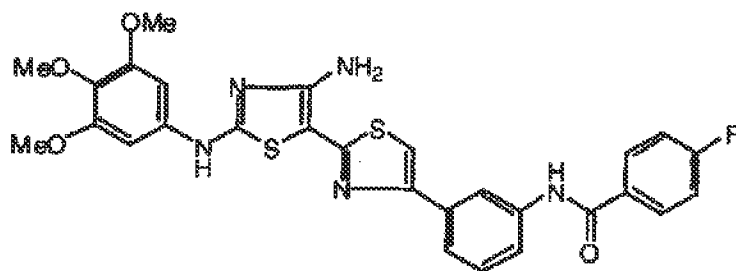
【0603】

実施例D (28)

N- {3- [4'-アミノ-2' - (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) - [2, 5'] ビチアゾリル4-イル] -フェニル} -4-フルオロベンズアミド

【0604】

【化188】



【0605】

ESMS ( $MH^+$ ) : 578.

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{24}N_5O_4S_2 \cdot 0.3H_2O$  : C, 57.68; H, 4.25; N, 12.01; S, 11.00. Found : C, 57.64; H, 4.32; N, 11.79; S, 10.97.

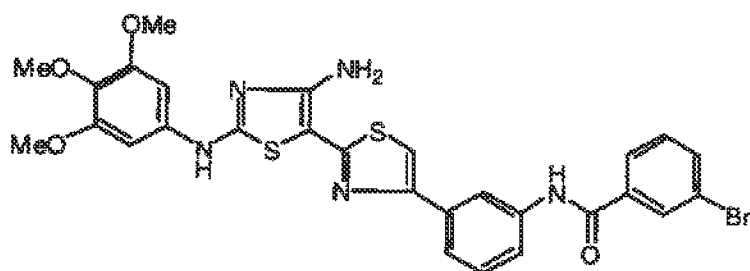
【0606】

実施例D (29)

N- {3- [4'-アミノ-2' - (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) - [2, 5'] ビチアゾリル4-イル] -フェニル} -3-ブロモベンズアミド

【0607】

【化189】



## 【0608】

ESMS ( $MH^+$ ) : 638/640.

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{24}BrN_5O_4S_2$  : C, 52.67; H, 3.79; N, 10.97; S, 10.04. Found : C, 52.49; H, 3.99; N, 10.36; S, 9.71.

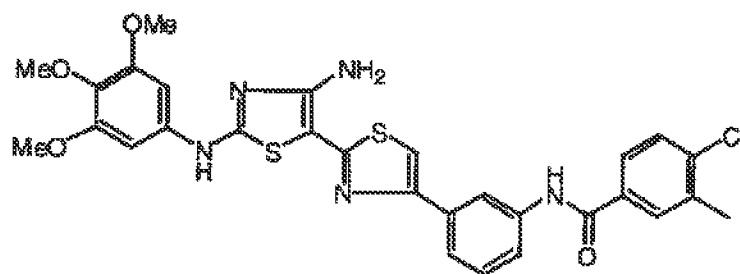
## 【0609】

実施例D (30)

N- {3- [4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-4-クロロ-3-メチル-ベンズアミド

## 【0610】

## 【化190】



## 【0611】

ESMS ( $MH^+$ ) : 608/610.

Anal. Calcd for  $C_{29}H_{26}ClN_5O_4S_2 \cdot 0.6H_2O$  : C, 56.27; H, 4.43; N, 11.32; S, 10.36.

Found : C, 56.36; H, 4.38; N, 11.14; S, 10.14

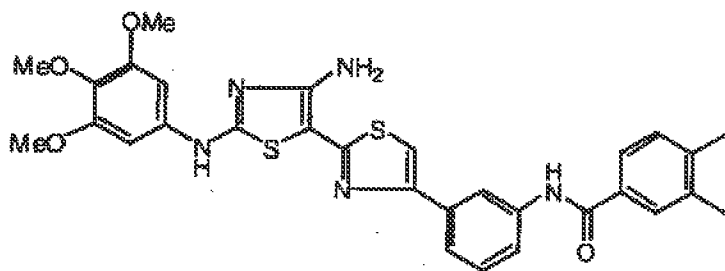
【0612】

実施例D (31)

N- {3- [4'-アミノ-2'-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2, 5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-3, 4-ジメチルベンズアミド

【0613】

【化191】



【0614】

ESMS ( $MH^+$ ) : 588.

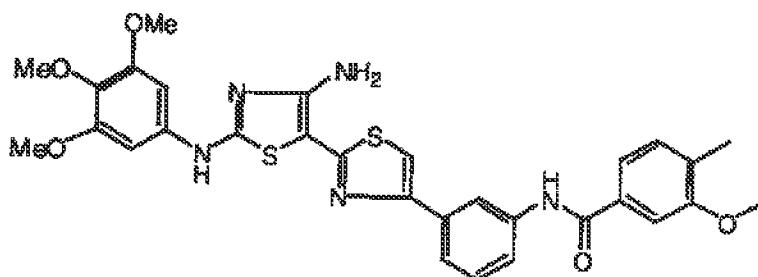
【0615】

実施例D (32)

N- {3- [4'-アミノ-2'-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2, 5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-3-メトキシ-4-メチルベンズアミド

【0616】

【化192】



## 【0617】

ESMS ( $MH^+$ ) : 604.

Anal. Calcd for  $C_{30}H_{29}N_5O_5S_2 \cdot 0.6H_2O : C$ , 58.52; H, 5.07; N, 11.08; S, 10.14. Found: C, 58.48; H, 5.03; N, 10.75; S, 9.95.

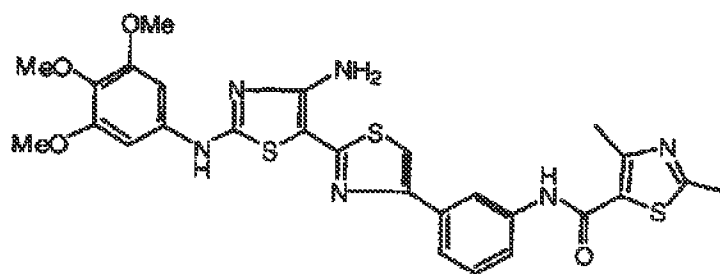
## 【0618】

実施例D (33)

2, 4-ジメチルーチアゾール-5-カルボキシリックアシッド {3-[4'-アミノ-2'-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2, 5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-アミド

## 【0619】

## 【化193】



## 【0620】

ESMS ( $MH^+$ ) : 595.

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{26}N_6O_4S_3 \cdot 0.2H_2O : C$ , 54.22; H, 4.77; N, 13.08; S, 14.97. Found: C, 54.59; H, 4.89; N, 12.61; S, 14.73.

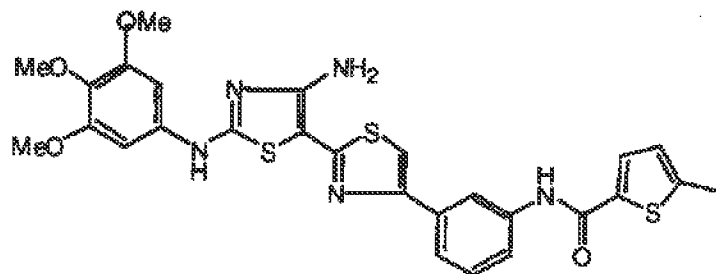
## 【0621】

実施例D (34)

5-メチルーチオフェン-2-カルボキシリックアシッド {3-[4'-アミノ-2'-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2, 5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-アミド

## 【0622】

## 【化194】



## 【0623】

ESMS ( $MH^+$ ) : 580.

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{25}N_5O_4S_3$  : C, 55.94 ; H, 4.35 ; N, 12.08 ; S, 16.59. Found : C, 55.78 ; H, 4.26 ; N, 11.80 ; S, 16.58.

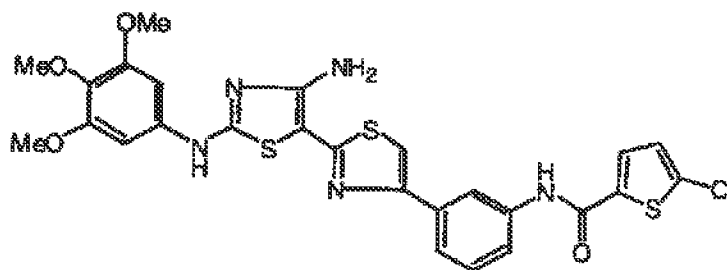
## 【0624】

## 実施例D (3.5)

5-クロロチオフェン-2-カルボキシリクアシッド {3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-アミド

## 【0625】

## 【化195】



## 【0626】

ESMS ( $MH^+$ ) : 600/602.

Anal. Calcd for  $C_{26}H_{22}ClN_5O_4S_3$  : C, 52.03 ; H, 3.69 ; N, 11.67 ; S, 16.03. Found : C, 51.

61; H, 3.82; N, 11.46; S, 16.01.

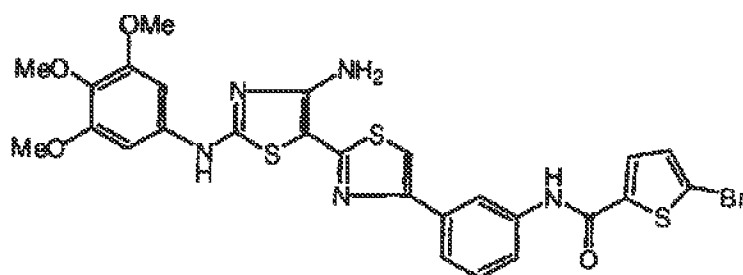
【0627】

実施例D (3.6)

5-ブロモチオフェン-2-カルボキシリクアシッド {3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-アミド

【0628】

【化196】



【0629】

ESMS ( $MH^+$ ): 644/646.

Anal. Calcd for  $C_{26}H_{22}BrN_5O_4S_3 \cdot 0.8H_2O$ : C, 47.39; H, 3.61; N, 10.63; S, 14.60.

Found: C, 47.31; H, 3.51; N, 10.57; S, 14.70.

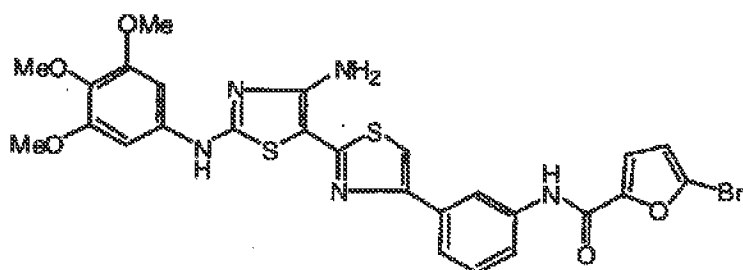
【0630】

実施例D (3.7)

5-ブロモフラン-2-カルボキシリクアシッド {3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-アミド

【0631】

【化197】



## 【0632】

ESMS ( $MH^+$ ) : 628/630.

Anal. Calcd for  $C_{26}H_{22}BrN_5O_5S_2 \cdot 0.5H_2O$   
: C, 48.98; H, 3.64; N, 10.99; S, 10.06.

Found: C, 48.98; H, 3.43; N, 10.79; S, 9.80.

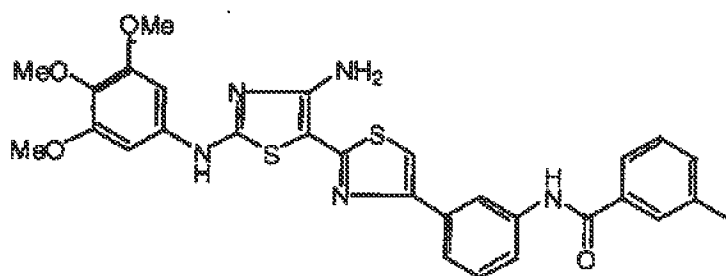
## 【0633】

実施例D (38)

N- {3- [4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-3-メチルベンズアミド

## 【0634】

## 【化198】



## 【0635】

ESMS ( $MH^+$ ) : 574.

Anal. Calcd for  $C_{29}H_{27}N_5O_4S_2 \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5CH_2Cl_2$   
: C, 56.67; H, 4.68; N, 11.20; S, 10.26. Found: C, 56.76; H, 4.39; N, 11.04; S, 1



0. 12.

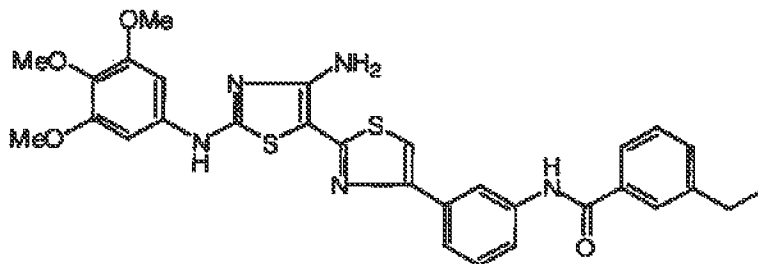
【0636】

実施例D (39)

N- {3- [4'-アミノ-2' - (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) - [2, 5'] ビチアゾリル4-イル] -フェニル} -3-エチルベンズアミド

【0637】

【化199】



【0638】

ESMS ( $MH^+$ ) : 588.

Anal. Calcd for  $C_{30}H_{29}N_5O_4S_2 \cdot 0.4H_2O$ : C, 60.56; H, 5.05; N, 11.77; S, 10.78. Found: C, 60.63; H, 4.87; N, 11.57; S, 10.65.

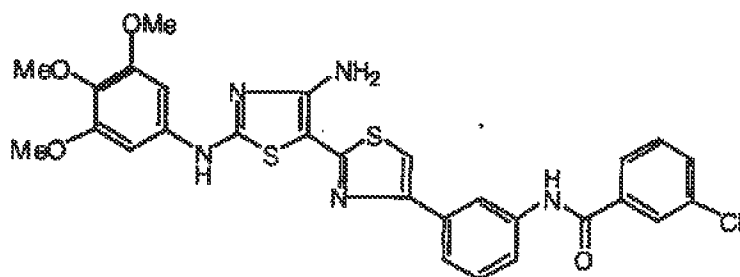
【0639】

実施例D (40)

N- {3- [4'-アミノ-2' - (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) - [2, 5'] ビチアゾリル4-イル] -フェニル} -3-クロロベンズアミド

【0640】

【化200】



## 【0641】

ESMS ( $MH^+$ ) : 594/596.

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{24}ClN_5O_4S_2 \cdot 0.5H_2O \cdot 0.3CH_2Cl_2$  : C, 54.07; H, 4.11; N, 11.14; S, 10.20. Found : C, 54.16; H, 3.88; N, 10.95; S, 10.10.

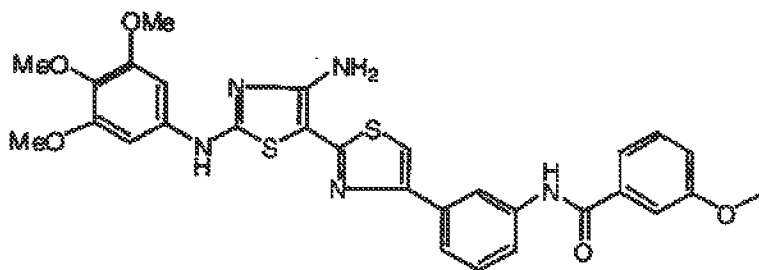
## 【0642】

実施例D(41)

N-{3-[4'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ビチアゾリル4-イル]-フェニル}-3-メトキシベンズアミド

## 【0643】

## 【化201】



## 【0644】

ESMS ( $MH^+$ ) : 590.

Anal. Calcd for  $C_{29}H_{27}N_5O_5S_2 \cdot 0.85H_2O$  : C, 57.57; H, 4.78; N, 11.58; S, 10.60. Found

: C, 57.62; H, 4.58; N, 11.40; S, 10.53.

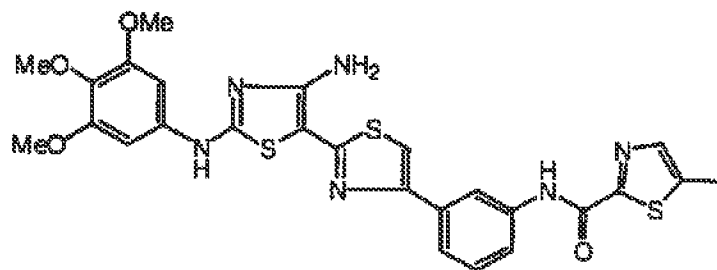
【0645】

実施例D (42)

5-メチルーチアゾール-2-カルボキシリックアシッド {3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-アミド

【0646】

【化202】



【0647】

ESMS ( $MH^+$ ): 581.

Anal. Calcd for  $C_{26}H_{24}N_6O_4S_3$ : C, 53.78; H, 4.17; N, 14.47; S, 16.57. Found: C, 53.57; H, 4.24; N, 14.23; S, 16.47.

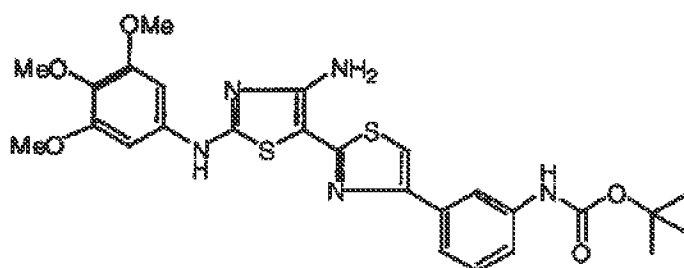
【0648】

実施例D (43)

{3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル

【0649】

【化203】



## 【0650】

ESMS ( $MH^+$ ) : 556.

Anal. Calcd for  $C_{26}H_{29}N_5O_5S_2 \cdot 0.4H_2O$ : C, 55.48; H, 35.34; N, 12.44; S, 11.39.

Found: C, 55.33; H, 5.28; N, 12.55; S, 11.12.

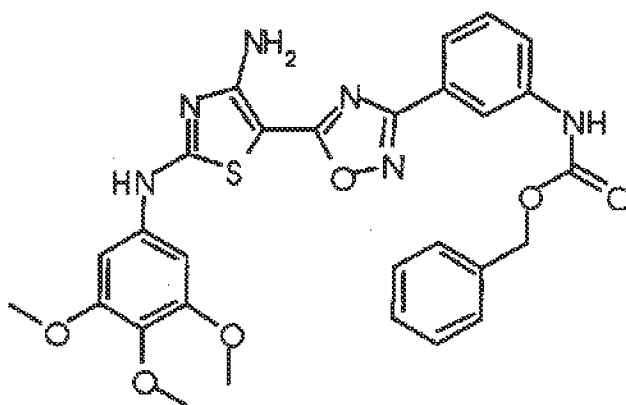
## 【0651】

## 実施例D(44)

3-[3-ベンジルオキシカルボキシアミノフェニル]-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシーフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

## 【0652】

## 【化204】



## 【0653】

<sup>1</sup>HNMR ( $d_6$ -acetone) :  $\delta$  3.7 (s, 3H), 3.85 (s,

6H), 5.2 (s, 2H), 6.95 (s br, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.8 (d, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.95 (s br, 1H), 9.7 (s br, 1H). ESIMS ( $MH^+$ ): 575; ( $M-H^-$ ): 573.

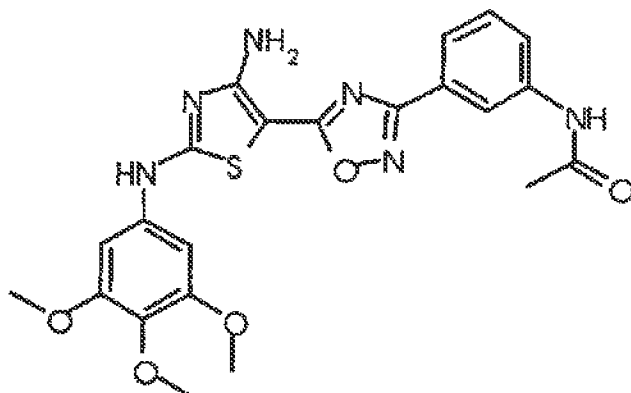
【0654】

実施例D(45)

3-[3-アセトアミドフェニル]-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

【0655】

【化205】



【0656】

<sup>1</sup>HNMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  2.0 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 6.95 (s, 2H), 7.25 (s br, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.2 (s, 1H), 10.1 (s br, 1H), 10.7 (s br, 1H). ESIMS ( $M+Na^+$ ): 505; ( $M-H^-$ ): 481.

【0657】

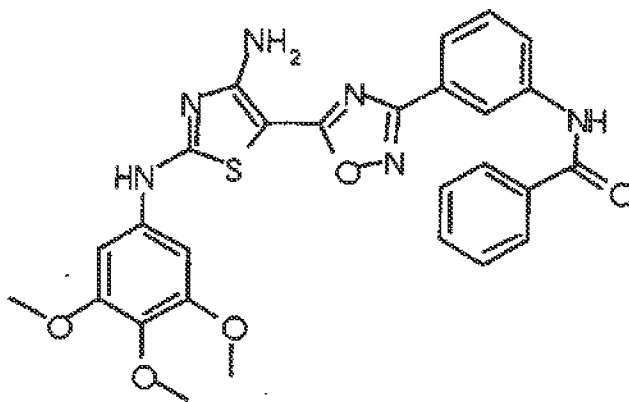
実施例D(46)

3-[3-ベンズアミドフェニル]-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジア

ゾール

【0658】

【化206】



【0659】

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-acetone) : δ 3.7 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 7.0 (s br, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.6 (m, 4H), 7.9 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.6 (m br, 1H), 9.75 (s br, 1H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 545; (M+Na<sup>+</sup>) : 567; (M-H<sup>-</sup>) : 543.

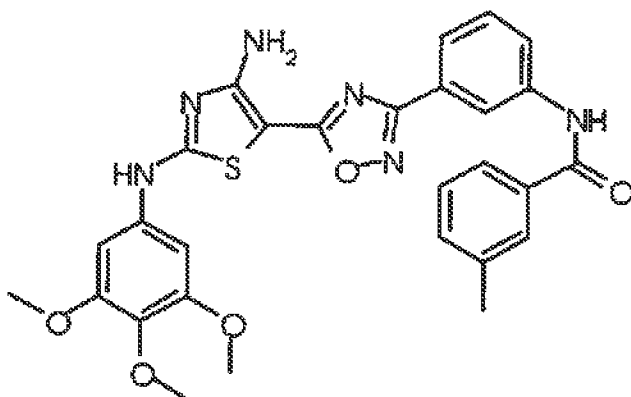
【0660】

実施例D (47)

3-[3-(3-メトキシベンズアミド)フェニル]-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

【0661】

【化207】



## 【0662】

<sup>1</sup>HNMR (d<sub>6</sub>-acetone) : δ 2. 2 (s, 3H), 3. 5 (s, 3H), 3. 65 (s, 6H), 6. 75 (s br, 2H), 6. 85 (s, 2H), 7. 2 (d, 2H), 7. 3 (t, 1H), 7. 65 (m, 3H), 7. 95 (d, 1H), 8. 35 (s br, 1H), 9. 5 (s br, 2H).  
ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 559; (M+Na<sup>+</sup>) : 581; (M-H<sup>-</sup>) : 557.

## 【0663】

Anal. Calcd for C<sub>28</sub> H<sub>26</sub> N<sub>6</sub> O<sub>5</sub> S : C, 60. 20; H, 4. 69; N, 15. 04; S, 5. 74. Found : C, 60. 34; H, 4. 82; N, 14. 39; S, 5. 50

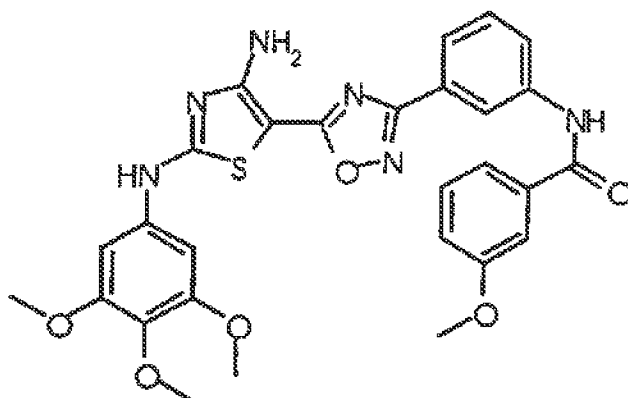
## 【0664】

実施例D (48)

3-[3-(3-メチルベンズアミド)フェニル]-5-[2-[(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1, 2, 4-オキサジアゾール

## 【0665】

## 【化208】



## 【0666】

<sup>1</sup>HNMR (d<sub>6</sub>-acetone) : δ 3.7 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.9 (s, 3H), 7.0 (s br, 2H), 7.1 (s, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 9.7 (d br, 2H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 575; (M+Na<sup>+</sup>) : 597; (M-H-) : 573.

## 【0667】

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S : C, 58.53; H, 4.56; N, 14.63; S, 5.58. Found : C, 58.89; H, 4.78; N, 13.88; S, 5.35

## 【0668】

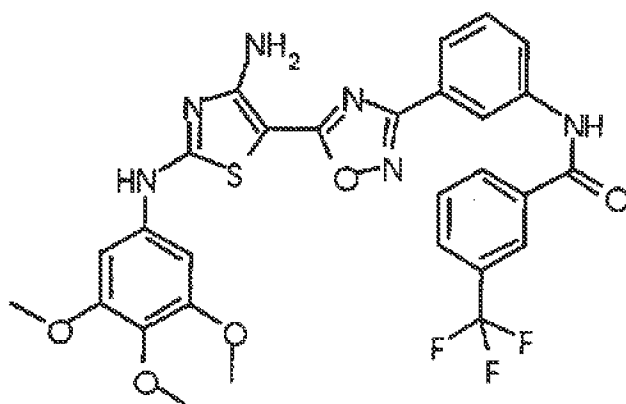
実施例D (49)

3-[3-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシーフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

## 【0669】

## 【化209】





## 【0670】

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 3.65 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 7.0 (s, 2H), 7.25 (s br, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.45 (s br, 1H), 10.7 (s, 1H), 10.8 (s, 1H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 613; (M+Na<sup>+</sup>) : 635; (M-H<sup>-</sup>) : 611.

## 【0671】

Anal. Calcd for C<sub>28</sub> H<sub>23</sub> F<sub>3</sub> N<sub>6</sub> O<sub>5</sub> S : C, 54.90; H, 3.78; F 9.30; N, 13.72; S, 5.23. Found : C, 53.55; H, 3.95; N, 12.24; S, 4.67.

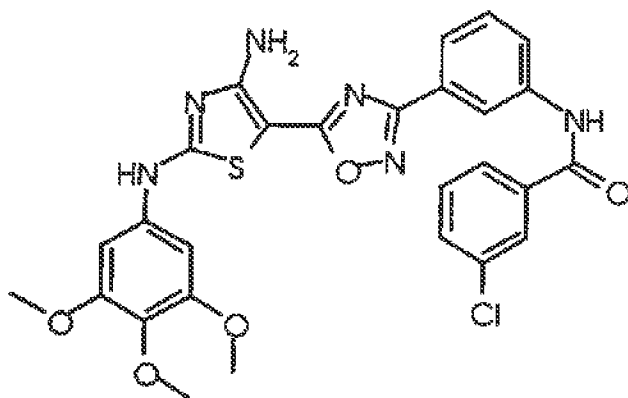
## 【0672】

実施例D (50)

3-[3-(3-クロロベンズアミド)フェニル]-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

## 【0673】

## 【化210】



## 【0674】

<sup>1</sup>HNMR (d<sub>6</sub>-acetone) : δ 3.6 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 6.85 (s br, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 9.6 (s br, 1H), 9.7 (s br, 1H).  
ESIMS (MH<sup>+</sup>) 579/581; (M-H<sup>-</sup>) : 577/579.

## 【0675】

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S : C, 56.01; H, 4.00; Cl, 6.12; N, 14.51; S, 5.54.

Found : C, 55.53; H, 4.23; Cl, 6.31; N, 14.00; S, 5.33.

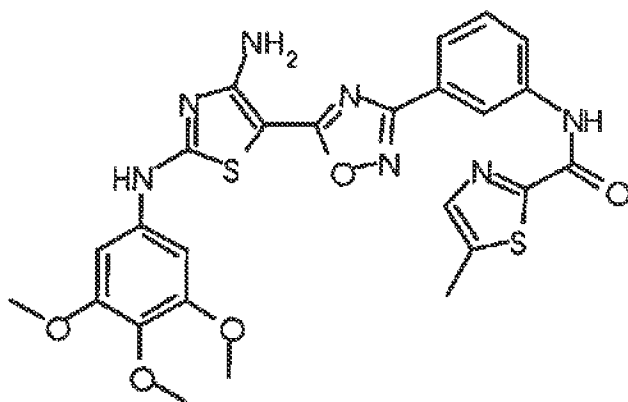
## 【0676】

実施例D (51)

3-[3-(2-カルボキシ-5-メチルチアゾリル)-アミノフェニル]-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

## 【0677】

## 【化211】



## 【0678】

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 2.6 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 7.0 (s, 2H), 7.38 (s br, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.95 (s, 1H). ESI MS (M+Na<sup>+</sup>) : 588; (M-H<sup>-</sup>) : 564.

## 【0679】

Anal. Calcd for C<sub>25</sub> H<sub>23</sub> N<sub>7</sub> O<sub>5</sub> S<sub>2</sub> : C, 53.09; H, 4.10; N, 17.33; S, 11.34. Found : C, 50.46; H, 4.39; N, 16.10; S, 10.47.

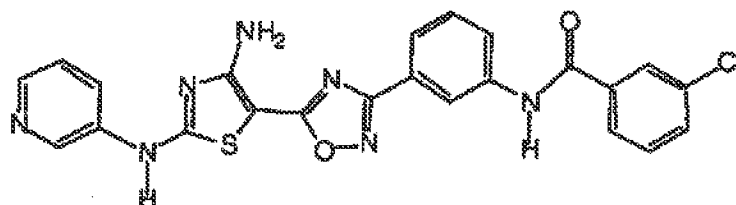
## 【0680】

実施例D (52)

3-[3-(3-クロロベンズアミド)フェニル]-5-[2-(3-アミノピリジル)-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

## 【0681】

## 【化212】



## 【0682】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) :  $\delta$  7.42 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.07 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.88 (d br, 1H), 10.6 (s br, 1H), 11.1 (s br, 1H). ESIMS ( $\text{MH}^+$ ) : 490/492; ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) : 577/579.

## 【0683】

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}$  : C, 56.38; H, 3.29; N, 20.01; S, 6.54. Found : C, 53.07; H, 3.41; N, 18.01; S, 5.90.

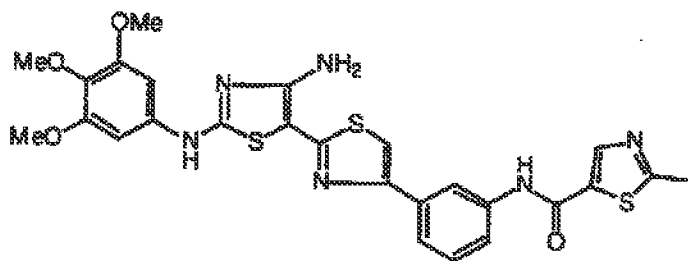
## 【0684】

実施例D (53)

2-メチルーチアゾール-5-カルボキシリクアシッド {3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-アミド

## 【0685】

## 【化213】



## 【0686】

ESMS ( $\text{MH}^+$ ) : 581.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  : C, 52.95; H, 4.27; N, 14.25; S, 16.31. Found : C, 52.99; H, 4.27; N, 14.21; S, 16.39.

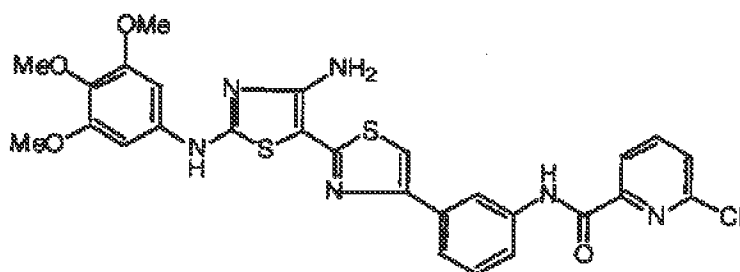
## 【0687】

実施例D (54)

6-クロロピリジン-2-カルボキシリクアシッド {3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-アミド

## 【0688】

## 【化214】



## 【0689】

ESMS ( $MH^+$ ) : 595/597.

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{23}ClN_6O_4S_2 \cdot (0.5H_2O, 0.5CH_2Cl_2)$  : C, 51.08; H, 3.90; N, 13.00; S, 9.92. Found : C, 51.04; H, 3.65; N, 12.54; S, 9.63.

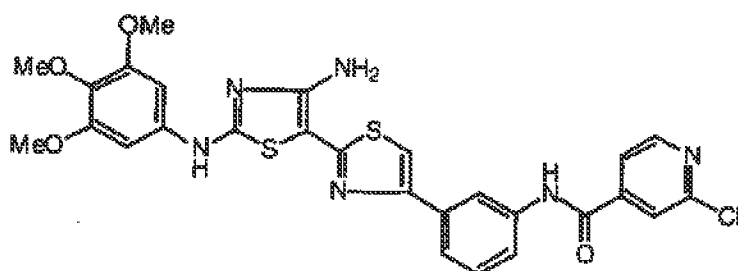
## 【0690】

実施例D (55)

N-{3-[4'-アミノ-2'-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4イル]-フェニル}-2-クロロイソニコチンアミド

## 【0691】

## 【化215】



## 【0692】

HRFABMS: Calcd. for  $C_{27}H_{23}ClN_6O_4S_2$  ( $MNa^+$ ): 617.0808. Found: 617.0832.

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{23}ClN_6O_4S_2 \cdot 0.6H_2O$ : C, 53.52; H, 4.03; N, 13.87; S, 10.58. Found: C, 53.53; H, 3.85; N, 13.39; S, 10.42.

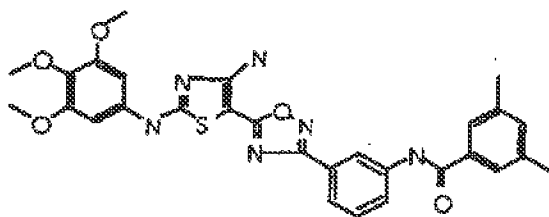
## 【0693】

実施例D (56)

N- (3- {5- [4-アミノ-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル} -フェニル) -3, 5-ジメチル-ベンズアミドトリフルオロアセテート塩

## 【0694】

## 【化216】



## 【0695】

<sup>1</sup>H NMR ( $CD_3COCD_3$ ):  $\delta$  9.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.39 (s, 6H). ESIMS:

( $\text{MH}^+$ ) : 573 ; ( $\text{MNa}^+$ ) : 595 ; ( $\text{MH}^-$ ) : 571.

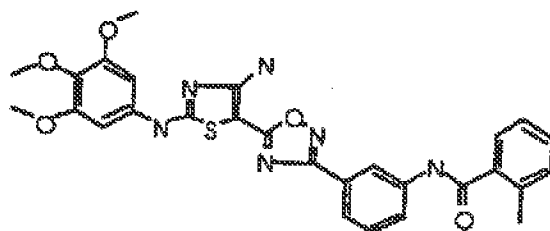
【0696】

実施例D (57)

N-(3-{5-[4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-フェニル)-2-メチルベンズアミドトリフルオロアセテート塩

【0697】

【化217】



【0698】

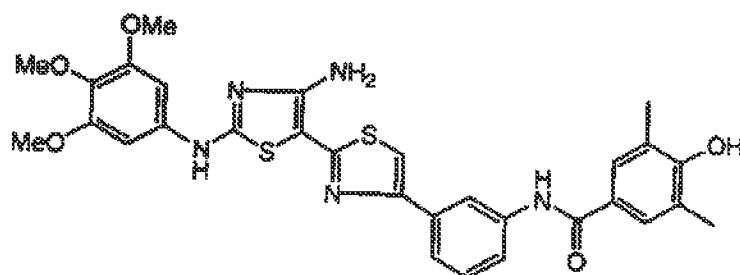
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) :  $\delta$  9.58 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.07 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).  $\text{ESI-MS}$  : ( $\text{MH}^+$ ) : 559 ; ( $\text{MNa}^+$ ) : 581 ; ( $\text{MH}^-$ ) : 557.

【0699】

実施例D (58) : N-{3-[4'-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズアミド

【0700】

【化218】



## 【0701】

実施例C (1) からの4-(3-アミノフェニル)-N<sup>2'</sup>-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-[2,5']ピチアゾリル2',4'-ジアミン(100mg, 0.2195mmol)、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンゾイックアシッド(38.3mg, 0.2305mmol)、トリエチルアミン(64μL, 0.4609mmol)及びDMF(1.0mL)の溶液を、HATU(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)(87.6mg, 0.2305mmol)で処理し、室温で30分間攪拌した。粗生成物を、実験に用いるC-18逆相HPLC(溶出勾配: 95% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA/CH<sub>3</sub>CN-5% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA/CH<sub>3</sub>CN)で精製し、33mg(収率25%)の黄色粉末の表題の化合物を得た。

## 【0702】

Anal. Calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 58.81; H, 4.94; N, 11.43; S, 14.36.

Found: C, 58.81; H, 4.87; N, 11.50; S, 10.50. ESIMS (MNa<sup>+</sup>): 626

## 【0703】

以下の実施例D(59)からD(61)は、D(58)と同様の方法で調製した。

## 【0704】

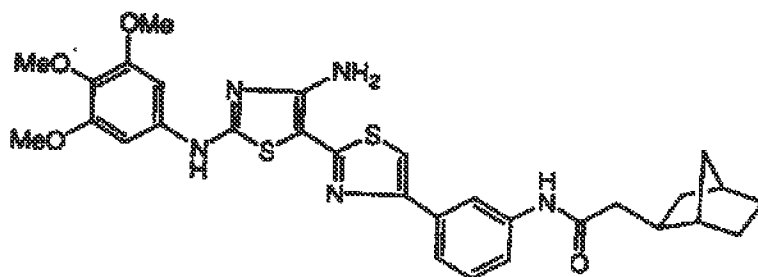
実施例D(59): N-{3-[4'-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-2



ーピシクロ [2. 2. 1] ヘプー2-チルーアセトアミド

【0705】

【化219】



【0706】

Anal. Calcd. for  $C_{30}H_{33}N_5O_4S_2 \cdot 0.8H_2O : C$ , 59.44; H, 5.75; N, 11.55; S, 10.58.

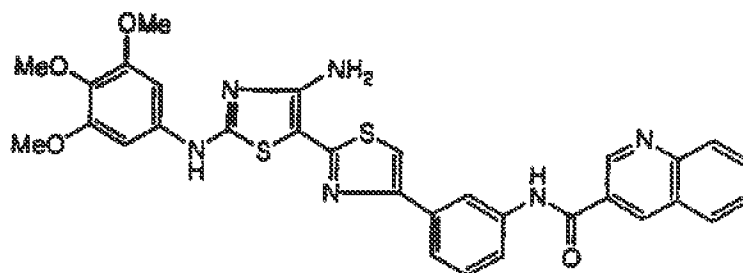
Found: C, 59.43; H, 5.55; N, 11.40; S, 10.54. ESIMS (MH<sup>+</sup>): 592

【0707】

実施例D (60): キノリン-3-カルボキシリクアシッド {3-[4'-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-フェニル}-アミド

【0708】

【化220】



【0709】

Anal. Calcd. for  $C_{31}H_{26}N_6O_4S_2 \cdot 0.3H_2O : C$ , 60.43; H, 4.35; N, 13.64; S, 10.41. Found:

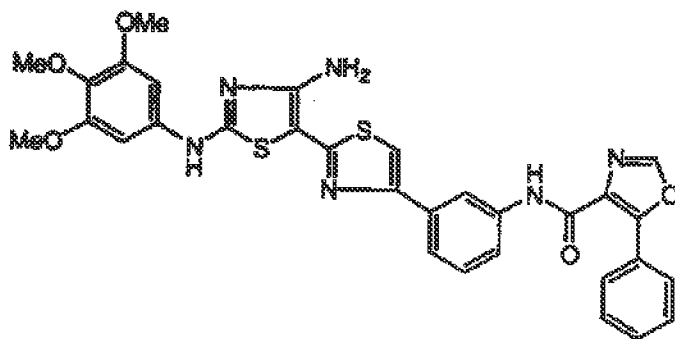
C, 60.49; H, 4.36; N, 13.77; S, 10.40. ESI-MS  
( $MH^+$ ): 611.

【0710】

実施例D(61): 5-フェニル-オキサゾール-4-カルボキシリクアシッド {3-[4'-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-[2,5']-ピチアゾリル-4-イル]-フェニル}-アミド

【0711】

【化221】



【0712】

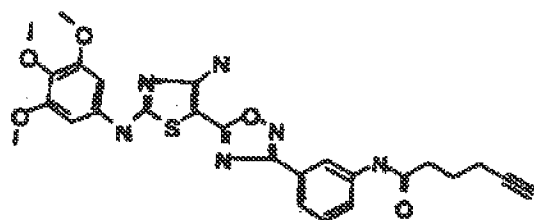
ESI-MS ( $MH^+$ ): 627. 実施例D(1)に記載したと同様の方法で、以下の実施例D(62)からD(77)を調製した。

【0713】

実施例D(62): ヘキシ-5-ノイックアシッド {3-[5-[4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル]-フェニル}-アミド

【0714】

【化222】



## 【0715】

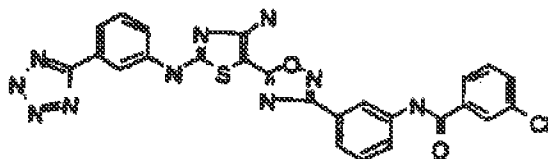
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-acetone) : δ 9.72 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.33 (t, 2H), 1.93 (m, 3H). ESIMS: (MH)<sup>+</sup>: 535, (MH)<sup>-</sup>: 533.

## 【0716】

実施例D(63): N-[3-(5-{4-アミノ-2-[3(2H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-3-クロロベンズアミド

## 【0717】

## 【化223】



## 【0718】

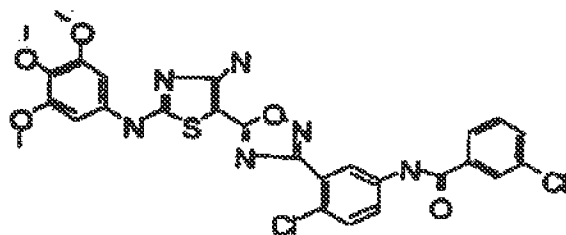
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-dmsO) : δ 11.04 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.42 (m, 3H). ESIMS: (MH)<sup>+</sup>: 557 (100%), 559 (30%).

## 【0719】

実施例D (64) : N-(3-{5-[4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-4-クロロフェニル)-3-クロロベンズアミド

【0720】

【化224】



【0721】

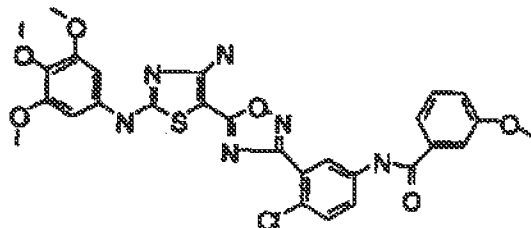
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10.79 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.65 (s, 3H). ESIMS : (MH)<sup>+</sup> : 613 (100%), 615 (60%).

【0722】

実施例D (65) : N-(3-{5-[4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-4-クロロフェニル)-3-メトキシベンズアミド

【0723】

【化225】



【0724】

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10.79 (s, 1H), 10.53 (s

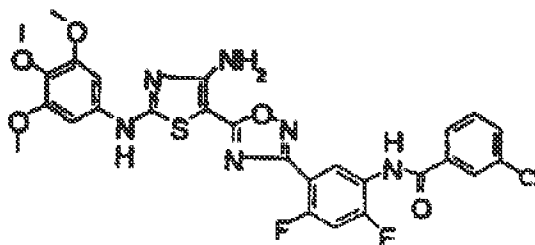
, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.96 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.65 (s, 3H). ESIMS: (MH)<sup>+</sup>: 609 (100%), 611 (30%).

# 【0725】

実施例D(66): N-(5-{5-[4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-クロロベンズアミド

# 【0726】

# 【化226】



# 【0727】

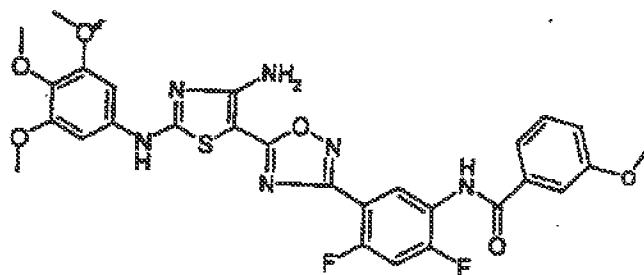
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-acetone) δ 9.73 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H). ESIMS: (MH)<sup>+</sup>: 615 (100%), 617 (30%).

# 【0728】

実施例D(67): N-(5-{5-[4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル-1-アミノ)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミド

【0729】

【化227】



【0730】

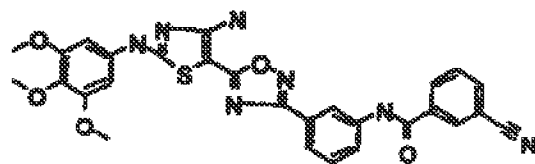
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-acetone) : δ 9.71 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.98 {s, 2H}, 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H). ESIMS : (MH)<sup>+</sup> : 611.

【0731】

実施例D (68) : N-(3-{5-[4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-フェニル)-イル)-フェニル)-3-シアノーベンズアミド

【0732】

【化228】



【0733】

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-acetone) : δ 9.91 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.92 (m, 1H),

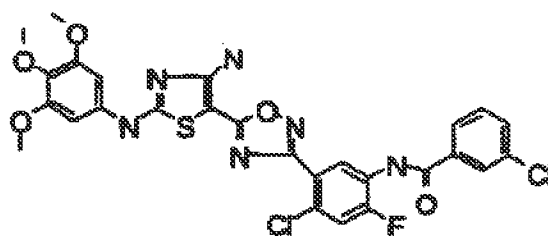
7.80 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.73 (s, 3H). ESIMS: (MH)<sup>+</sup>: 570.

【0734】

実施例D(69): N-(5-{5-[4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-クロロベンズアミド

【0735】

【化229】



【0736】

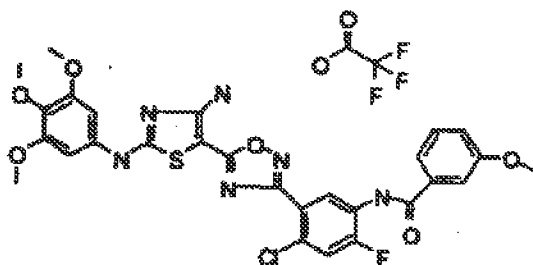
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-acetone): δ 9.73 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.73 (s, 3H). ESIMS: (MH)<sup>+</sup>: 631 (100%), 633 (60%), 635 (10%).

【0737】

実施例D(70): N-(5-{5-[4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミドTFA塩

【0738】

【化230】



## 【0739】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-acetone}$ ) :  $\delta$  9.74 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.06 (s, 3H), 6.97 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H).

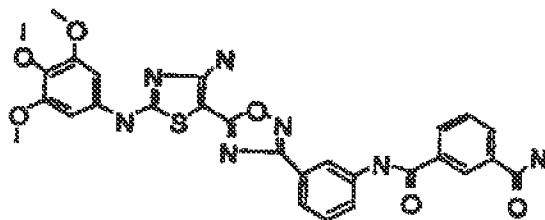
ESIMS :  $(\text{MH})^+$  : 627 (100%), 629 (30%).

## 【0740】

実施例D (71) : N-(3-{5-[4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル-フェニル}-3-カルボキシイミド-ベンズアミド

## 【0741】

## 【化231】



## 【0742】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-acetone}$ ) :  $\delta$  9.91 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H). ESIMS :  $(\text{MH})^+$  : 588.

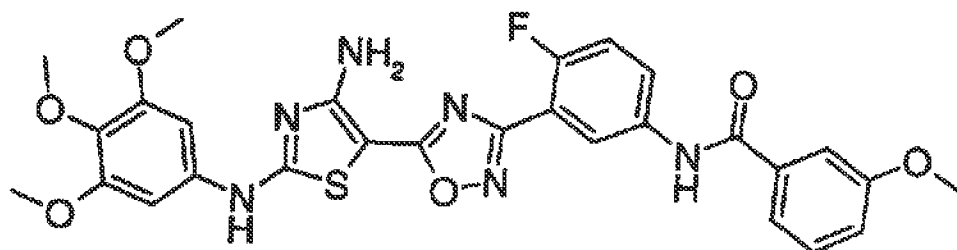


## 【0743】

実施例D(72)：3-[2-フルオロ-5-[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]-フェニル]-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

## 【0744】

## 【化232】



## 【0745】

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 3.7 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.9 (s, 3H), 7.05 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.6 (m, 6H), 8.15 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 10.5 (s, 1H), 10.85 (s, 1H). ESI MS [MH]<sup>+</sup> : 593.

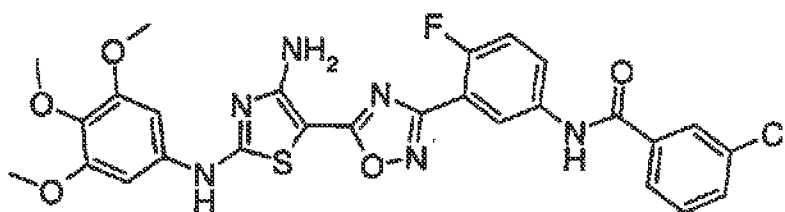
## 【0746】

Anal. Calcd : C, 56.75; H, 4.25; F, 3.21, N, 14.18; S, 5.41. Found : C, 56.55; H, 4.48, N, 13.20; S, 5.39.

実施例D(73)：3-[(3-クロロベンゾイル)アミノ-6-フルオロフェニル]-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリル]-1,2,4-オキサジアゾール

## 【0747】

## 【化233】



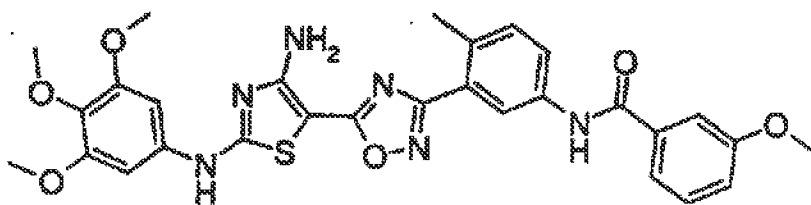
## 【0748】

<sup>1</sup>HNMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 3.7 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.95 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 9.7 (s br, 1H), 9.85 (s br, 1H). ESIMS [MH]<sup>+</sup> : 597, 599.

実施例D (74) : 3-[3-[ (3-メトキシベンゾイル) アミノ] -6-メチルフェニル] -5-[2-[ (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) アミノ] -4-アミノ-5-チアゾリイル-1, 2, 4-オキサジアゾール

## 【0749】

## 【化234】



## 【0750】

<sup>1</sup>HNMR (MeOD) : δ 2.6 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.9 (s, 3H), 7.0 (s, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.35 (d, 1H).

ESIMS [MH]<sup>+</sup> : 589.

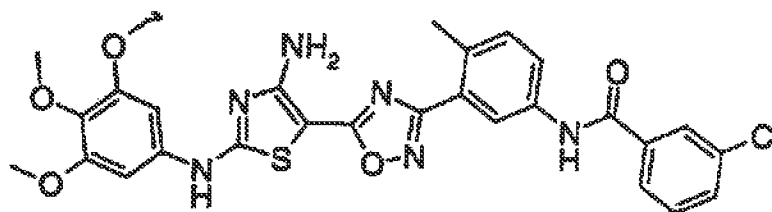
Anal. Calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S : C, 59.17; H, 4.79, N, 14.28; S, 5.45. Found : C, 60.07; H

, 5.30, N, 13.69; S, 5.07.

実施例D(75): 3-[3-[(3-クロロベンゾイル)アミノ]-6-メチルフェニル]-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリイル]-1,2,4-オキサジアゾール

【0751】

【化235】



【0752】

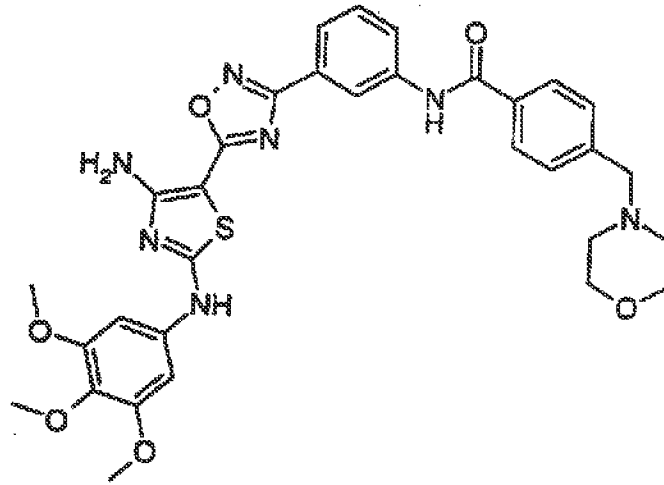
<sup>1</sup>H NMR (MeOD):  $\delta$  2.6 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 7.0 (s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.35 (d, 1H). ESI-MS [MH]<sup>+</sup>: 593, 595.

Anal. Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: C, 56.71; H, 4.25, N, 14.17; S, 5.41. Found: C, 56.66; H, 4.38, N, 13.54; S, 4.89.

実施例D(76): 3-[3-[(4-モルフォリニルベンゾイル)ベンゾイル]アミノ]フェニル]-5-[2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-アミノ-5-チアゾリイル]-1,2,4-オキサジアゾール

【0753】

【化236】

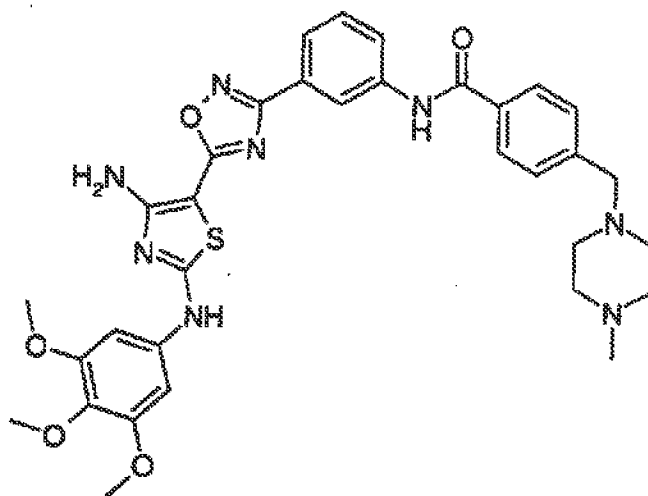


## 【0754】

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-acetone) : δ 2.6 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 3.8 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (s, 6H), 7.1 (s, 2H), 7.2 (s, 2H), 7.65 (m, 3H), 8.0 (d br, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.3 (d br, 1H), 9.8 (s br, 1H), 10.05 (s br, 1H). ESIMS [MH]<sup>+</sup> : 644.  
 実施例D (77) : 3-[3-[ (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル] -ベンゾイル] アミノ] フェニル-5-[2-[ (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) アミノ] -4-アミノ-5-チアゾリイル] -1, 2, 4-オキサジアゾール

## 【0755】

## 【化237】



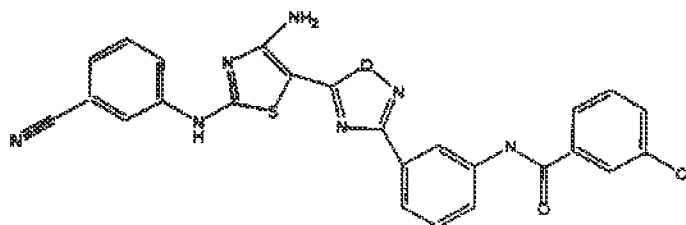
## 【0756】

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-acetone) : δ 2.6 (m br, 8H), 3.5 (s br, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.7 (s, 6H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 9.55 (s br, 1H), 9.65 (s br, 1H). ESI MS [MH]<sup>+</sup> : 657.

## 実施例D (78)

## 【0757】

## 【化238】



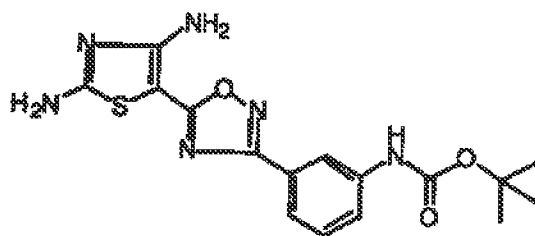
## 【0758】

## 実施例E (1)

{3-[5-(2,4-ジアミノチアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキザジアゾール-3-イル]-フェニル}-カルバン酸 tert-ブチルエステル

## 【0759】

## 【化239】



## 【0760】

実施例B (1) で記載したように調製した、1.3 mmol の (3- {5- [4-アミノ-2- (トリチル-アミノ) -チアゾール-5-イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル} -フェニル) -カルバン酸 tert-ブチルエステルの溶液を、8 ml の 1 : 1 蟻酸 / ジエチルエーテル中に溶解して、開始物質が消費されたことが TLC で分かるまで (一般的には 5 時間)、室温で撹拌した。得られた淡黄色溶液を、溶媒全体から真空除去して、高吸引下、穏やかに加熱して、残りの蟻酸を除去して、塩化メチレンより再結晶化し、225 mg の標題化合物 (収率 53%) を淡色黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.54 (s, 1H), 8.177 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.39 (t, 1H), 7.12 (bs, 2H), 1.49 (s, 9H). ESMS (MH<sup>+</sup>) : 375.

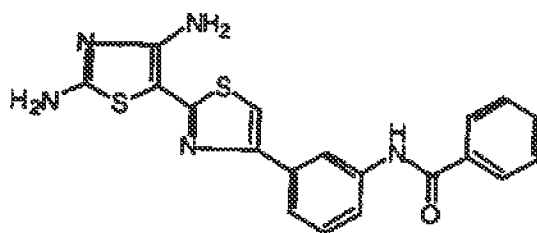
Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub> : C, 46.48; H, 3.08; N, 17.12; S, 19.59. Found : C, 46.47; H, 3.21; N, 17.10; S, 19.43.

EXAMPLE E (2)

N- [3- (2', 4'-ジアミノ- [2, 4'] ピチアゾリイル-4-イル) -フェニル] -ベンズアミド

## 【0761】

## 【化240】



## 【0762】

4-アミノ-2-(トリチル-アミノ)-チアゾール-5-カルボチオ酸アミド (304 mg、0.73 mmol) 及び N-(3-ブロモアセチル-フェニル)-ベンズアミド (300 mg、0.94 mmol) のメタノール溶液 (30 ml) を室温で1晩攪拌した。溶媒を真空除去して、残渣を酢酸エタノール (100 ml) 中に溶解した。酢酸エタノール溶液を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 (3×25 ml) で洗浄した。有機相を分離して、硫酸マグネシウムで乾燥して、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (75%酢酸エタノール/DMC) 精製して、N-[3-(2',4'-ジアミノ-[2,5']-ピチアゾリイル-4-イル)-フェニル]-ベンズアミド (110 mg、収率39%) を得た。

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.33 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.64-7.52 (m, 3H), 7.43 (t, J=7.74 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H).

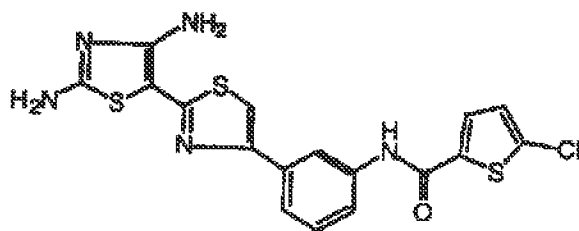
FABMS Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>: 394.0796. Found: 394.0802

実施例E (3)

N-[3-(2',4'-ジアミノ-[2,4']-ピチアゾリイル-4-イル)-フェニル]-5-クロロ-チオフェン-2-カルボキシアミド

## 【0763】

## 【化241】



## 【0764】

開始物質を以下に記載のステップ (i) 及び (ii) に従い調製した。

ステップ (i) : オキザリルクロライド (4.9 mL、56.00 mmol) を、5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 (4.78 g、29.40 mmol)、DMF (0.25 mL) 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) の溶液へ、室温で添加した。一晩攪拌後、反応液から溶媒を除去して、不反応のオキザリルクロライドを吸引除去して、無色の油状物を得た。油状物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 中に溶解して、3-アミノアセトフェノン (3.78 g、28.00 mmol) 及びトリエチルアミン (4.68 mL、33.60 mmol) で処理した。1時間攪拌後、混合液を800 mLの酢酸エチルで希釈して、1N HCl、1N  $\text{NaHCO}_3$ 、食塩水で抽出して、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。得られた溶液を吸引濃縮して、体積100 mLとし、5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 (3-アセチルフェニル) -アミドを白色粉末として得て、濾過して回収し、高吸引で乾燥した (8.12 g、収率81%)。

ステップ (ii) : 5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 (3-アセチルフェニル) -アミド (2.0 g、7.17 mmol) 及び  $\text{CuBr}_2$  (3.19 g、14.34 mmol) の  $\text{EtOAc}$  (100 mL) 溶液を灌流加熱した。反応の進行を30分毎にTLCで測定した。2.5時間後、開始物質がまだあったので、追加の  $\text{CuBr}_2$  (0.75 g) を添加した。さらに1.5時間後、TLCによって、全ての開始物質が消費されたことが示された。反応液を吸引で50%減少させ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 g) で希釈して、40%酢酸エチル/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) で溶出して、シリカ栓中へ浸透させた。反応液を吸引して濃縮し、無色の油状物を得て、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 中に回収して、ジエチルエーテルで沈殿させ、(実施例A8 (1) のステップ (ii) に記載の開始物質と



同様に調製した) 4-アミノ-2-(トリチルーアミノ)-チアゾール-5-カルボチオ酸アミドをDMF (12 mL) 中に溶解して、5-クロロチオフェン-2-カルボン酸(3-ブロモアセチルフェニル)-アミドを添加した。15分後、反応液をメタノール(12 mL)で溶解して、TFA(4 mL)で処理し、1晩攪拌した。得られた溶液を吸引濃縮し、酢酸エチルで希釈して、1M NaHCO<sub>3</sub>で抽出し、食塩水で抽出して、MgSO<sub>4</sub>で乾燥して、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(グラジエント溶出: 5%CH<sub>3</sub>CN~30%CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製して、0.47 g(収率36%)のN-[3-(2', 4'-ジアミノ-[2, 5']ピチアゾリイル-4-イル)フェニル]-5-クロロチオフェン-2-カルボキシアミドを得た。

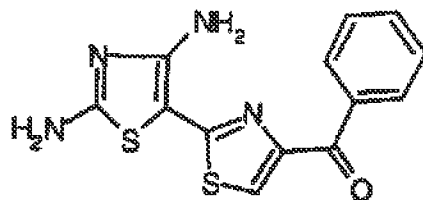
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.41 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 7.73-7.65 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H).

実施例E(4)

(2', 4'-ジアミノ-[2, 5']ピチアゾリイル-4-イル)-フェニル-メタノン

【0765】

【化242】



【0766】

標題化合物を、実施例E(3)と同様の方法で調製した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.02-7.99 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, NH<sub>2</sub>), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 6.85 (bs, NH<sub>2</sub>). FABMS (MH<sup>+</sup>)

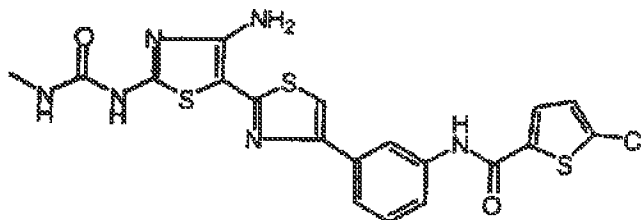
: 303. FABMS Calcd for  $C_{13}H_{10}N_4OS_2$  ( $MNa^+$ ): 325.0194. Found: 325.0182.

#### 実施例 F (1)

5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 {3-[4'-アミノ-2'-(3-メチルウレイド)-[2,5']ピチアゾリイル-4-イル]-フェニル}-アミド

【0767】

【化243】



【0768】

無水THF (5.0 mL) 及び無水N-メチルピロリジノン (1.0 mL) 中に -78℃で溶解した(実施例E(3)と同様の方法で調製した)N-[3-(2',4'-ジアミノ-[2,5']ピチアゾリイル-4-イル)フェニル]-5-クロロチオフェン-2-カルボキシアミド (0.2307 mmol) の溶液を、フェニルリチウム (0.2307 mmol)、続いてメチルイソシアネート (0.3461 mmol) で処理した。5分後、二回目のフェニルリチウム (0.2307 mmol) をゆっくりと添加した。更に15分間攪拌後、酢酸 (0.6921 mmol)、そしてメタノール (0.5 mL) で反応を終了させ、濃縮し、逆相HPLCで精製した。主要成分を回収して、酢酸エチル中に溶解して、炭酸水素ナトリウム、食塩水で抽出して、硫酸マグネシウムで乾燥して、沈殿物が形成されるまで濃縮し、濾過した。高吸引下で乾燥して得られた淡黄色粉末の量は46 mgであった。

ESMS ( $MH^+$ ): 491/493.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{15}ClN_6O_2S_3$ : C, 46.48; H, 3.08; N, 17.12; S, 19.59. Found: C, 46.

47; H, 3.21; N, 17.10; S, 19.43.

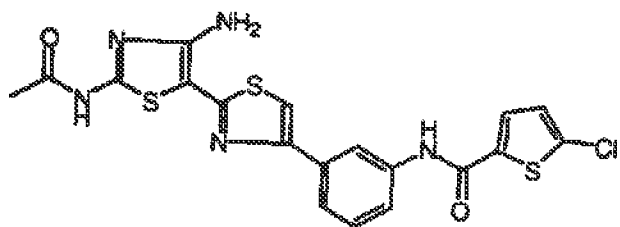
実施例F(1)に記載したのと類似した方法で、実施例F(2)～F(15)を調製した。

#### 実施例F(2)

N-[3-(2'-アセチルアミノ-4'-アミノ-[2,5']ピチアゾリイル-4-イル)-フェニル]-5-クロロチオフエン-2-カルボキシアミド

【0769】

【化244】



【0770】

ESMS ( $MH^+$ ): 476/478.

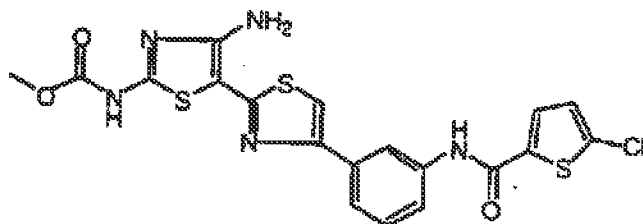
Anal. Calcd for  $C_{19}H_{14}N_5O_2S_3$ : C, 47.94; H, 2.96; N, 14.17; S, 19.46. Found: C, 47.66; F, 3.39; N, 13.87; S, 19.21.

#### 実施例F(3)

(4'-アミノ-4-{3-[(5-クロロチオフエン-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-[2,5']ピチアゾリイル-2'-イル)-カルバミン酸メチルエステル

【0771】

【化245】



## 【0772】

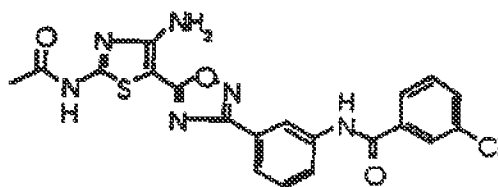
ESMS ( $MH^+$ ) : 492 / 494.

実施例 F (4)

N- {3- [5- (2-アセチルアミノ-4-アミノチアゾール-5-イル)  
- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -フェニル} -3-クロロベ  
ンズアミド

## 【0773】

## 【化246】



## 【0774】

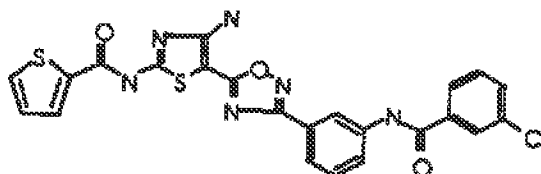
<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub> / DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.55 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.66-7.50 (m, 4H), 7.12 (s, 2H), 2.22 (s, 3H). ESIMS: (MNa<sup>+</sup>) : 477; (MH<sup>+</sup>) : 453.

実施例 F (5)

チオフェン-2-カルボン酸 (4-アミノ-5- {3- [3- (3-クロロベ  
ンゾイルアミノ) -フェニル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)  
-フェニル} -チアゾール-2-イル) -アミド

## 【0775】

## 【化247】



## 【0776】

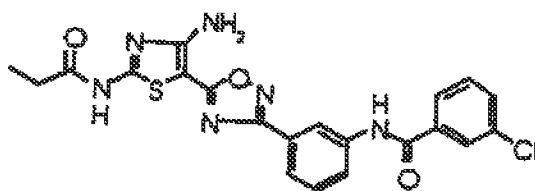
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.19 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.09–7.88 (m, 5H), 7.72–7.56 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.22 (s, 2H). ESI-MS: (MH<sup>+</sup>) : 523; (MNa<sup>+</sup>) : 545; (MH<sup>-</sup>) : 521.

## 実施例 F (6)

N- {3- [5- (4-アミノ-2-プロピルアミノ-チアゾール-2-イル) [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] -フェニル} -クロロベンズアミド

## 【0777】

## 【化248】



## 【0778】

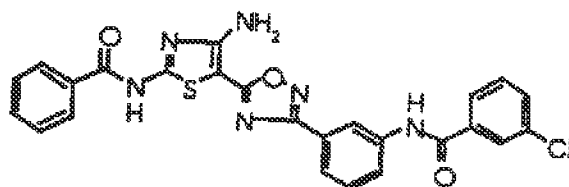
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.41 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.67–7.55 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 2.46 (q, 2H), 1.09 (t, 3H). ESI-MS: (MNa<sup>+</sup>) : 491; (MH<sup>-</sup>) : 467.

## 実施例 F (7)

N- {3- [5- (4-アミノ-2-ベンゾイルアミノ-チアゾール-5-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] -フェニル} -3-クロロベンズアミド

## 【0779】

## 【化249】



## 【0780】

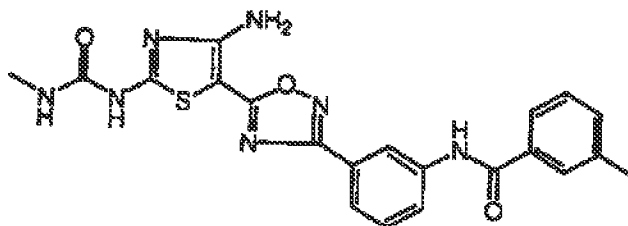
<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.08 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43–8.10 (m, 4H), 8.07 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.71–7.52 (m, 6H), 7.14 (s, 2H). ESIMS: (MH<sup>+</sup>) : 517; (MNa<sup>+</sup>) : 539; (MH<sup>-</sup>) : 515.

## 実施例F (8)

N-〔3-〔5-(4-アミノ-2-メチル-ウレイド)-チアゾール-5-イル〕-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル〕-フェニル〕-3-メチル-ベンズアミド

## 【0781】

## 【化250】



## 【0782】

ESMS (MH<sup>+</sup>) : 450.

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S : C, 56.11; H, 4.26; N, 21.81; S, 7.13. Found : C, 55.97; H, 4.39; N, 21.54; S, 6.89.

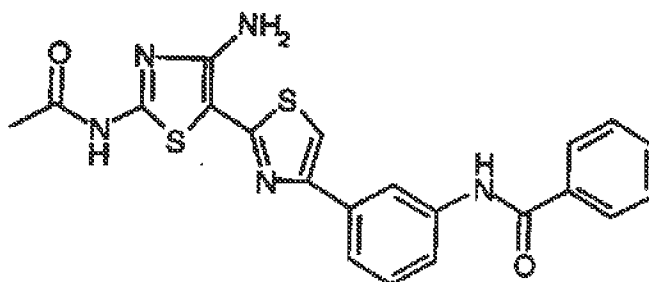
## 実施例F (9)

N-〔3-(2'-アセチルアミノ-4'-アミノ-[2, 5']ピチアゾリ

イル-4-イル)-フェニル] ペンズアミド

【0783】

【化251】



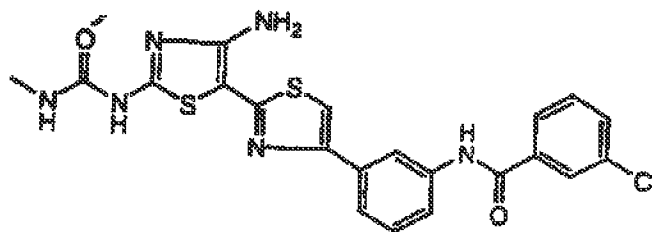
【0784】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.27–8.24 (m, 1H), 7.89–7.85 (m, 2H), 7.67–7.61 (m, 2H), 7.51–7.31 (m, 5H), 2.14 (s, 3H). ESI MS (MH<sup>+</sup>) : 436; (M-H<sup>-</sup>) : 434.

実施例 F (10) : N-{3-[4'-アミノ-2'-(3-メチルウレイド)-[2,5']ピチアゾリイル-4-イル]-フェニル}-3-クロロベンズアミド

【0785】

【化252】



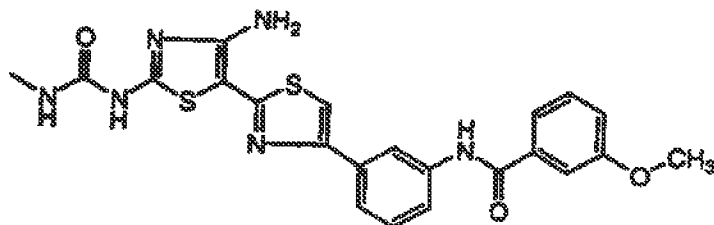
【0786】

Anal. Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> · 1.0H<sub>2</sub>O : C, 50.14; H, 3.81; N, 16.71; S, 12.75. Found : C, 51.12; H, 3.64; N, 16.96; S, 12.87. ESI MS (MH<sup>+</sup>) : 485/487.

実施例 F (11) : N- {3- [4'-アミノ- 2' - (3-メチルーウレイド) - [2, 5'] ビチアゾリイル-4-イル] -フェニル} -3-メトキシベンズアミド

【0787】

【化253】



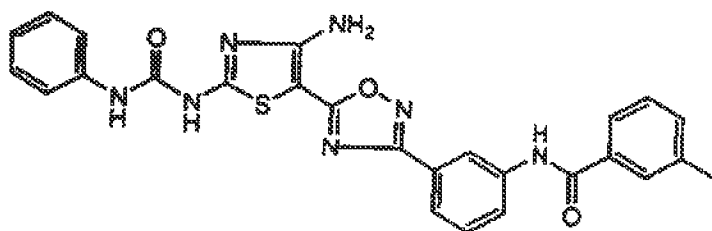
【0788】

Anal. Calcd. for:  $C_{22}H_{20}N_6O_3S_2 \cdot 0.7H_2O$ : C, 53.58; H, 4.37; N, 17.04; S, 13.00. Found: C, 53.60; H, 4.34; N, 17.04; S, 12.93. ESIMS ( $M-H^-$ ): 479.

実施例 F (12) : N- (3- {5- [4-アミノ-2- (3-フェニルーウレイド) -チアゾリイル-5-イル] - [1, 2, 4] オキサチアゾイル-3-イル} -フェニル) -3-メチルーベンズアミド

【0789】

【化254】



【0790】

Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{21}N_7O_3S$ : C, 61.04; H, 4.14; N, 19.17; S, 6.27. Found: C, 60.78; H

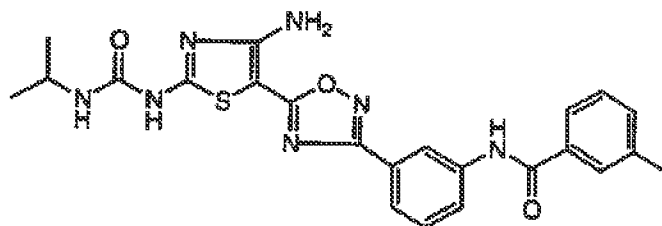


, 4.18; N, 19.05; S, 6.08. ESIMS ( $MH^+$ ): 512.

実施例F(13): N-(3-{5-[4-アミノ-2-(3-イソプロピルウレイド)-チアゾリル-5-イル]-[1,2,4]オキサチアゾール-3-イル}-フェニル)-3-メチル-ベンズアミド

【0791】

【化255】



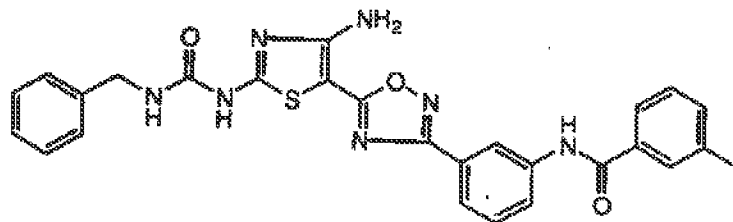
【0792】

Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{23}N_7O_3S$ : C, 57.85; H, 4.85; N, 20.53; S, 6.71. Found: C, 57.65; H, 4.97; N, 20.47; S, 6.64. ESIMS ( $MH^+$ ): 478.

実施例F(14): N-(3-{5-[4-アミノ-2-(3-ベンジルウレイド)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサチアゾール-3-イル}-フェニル)-3-メチル-ベンズアミド

【0793】

【化256】



【0794】

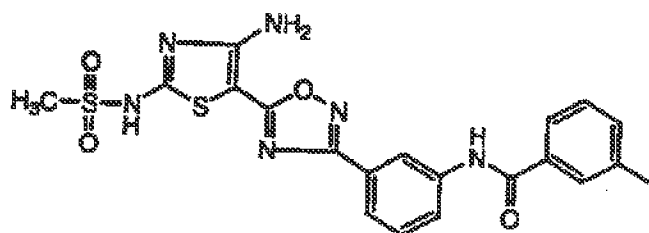
Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{23}N_7O_3S \cdot 0.9H_2O$ : C, 59.85; H, 4.61; N, 18.10; S, 5.92. Found: C, 59.86; H, 4.55; N, 17.86; S, 5.78. ESIMS ( $MH$

<sup>+</sup>) : 526.

実施例 F (15) : N- {3- [5- [4-アミノ-2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-5-イル) - [1, 2, 4] オキサチアゾール-3-イル] - フェニル} - 3-メチル-ベンズアミド

【0795】

【化257】



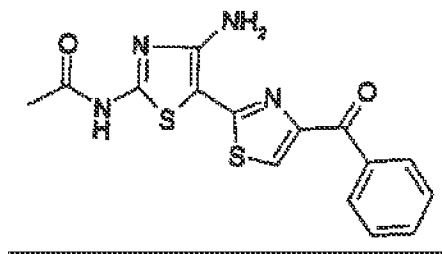
【0796】

ESIMS ( $\text{MNa}^+$ ) : 493.

実施例 F (16) : N- (4'-アミノ-4-ベンゾイル- [2, 5'] ビチアゾール-2'-イル) -ジアミド

【0797】

【化258】



【0798】

<sup>1</sup>HNMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  6.81-6.69 (m, 2H), 6.41-6.18 (m, 3H), 6.07-5.91 (m, 1H), 0.93 (s, 3H).  
FABMS Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$  : 367.0299. Found : 367.0991.

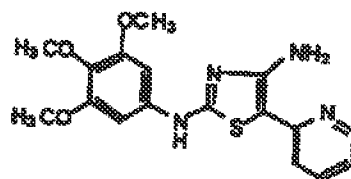
実施例 G (1)

5-ピリジン-2'-イル- $\text{N}^2$  - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -

チアゾール-2, 4-ジアミン

【0799】

【化259】



【0800】

3, 4, 5-トリメトキシフェニル-イソチオシアネート (250mg、1.11mmol、1等量) 及びシナミド (56mg、1.33mmol、1.2等量) を、23℃でアセトニトリル-tert-ブタノール中に入れた。KO-t-Bu (286mg、2.55mmol、2.3等量) 及び2-クロロメチルピリジン塩酸 (182mg、1.11mmol、1.00等量) を、これに添加した。混合液を水 (20mL) で希釈して、白色固体を濾過して、エーテルで洗浄して、乾燥した (257mg)。乾燥した残渣 (60mg、0.167mmol、1.00等量) を、THF (3mL) に溶解して、-78℃で冷却して、n-ブチルリチウム (0.261mL、1.6M、2.5等量) で処理した。混合液を23℃に加温して、飽和二炭酸ナトリウムで冷まし、有機相を酢酸エチルに抽出した。濃縮した残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン: 1:1, 48.3mg, 80%) で精製した。

MS (FAB) [m+] / z Calcd: 359. Found: 359. MS (FAB) [m-] / z Calcd: 357. Found: 357.

Anal. Calcd: C, 56.97; H, 5.06; N, 15.63; S, 8.95. Found: C, 56.18; H, 5.10; N, 15.31; S, 8.68.

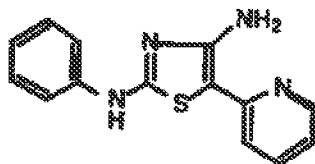
以下の実施例 G (2) ~ G (9) は実施例 G (1) と同様の方法で調製した。

実施例 G (2)

N<sup>2</sup>-フェニル-5-ピリジン-2-イル-チアゾール-2, 4-ジアミン

【0801】

【化260】



【0802】

MS (FAB) [m+] / z Calcd: 269. Found: 269.

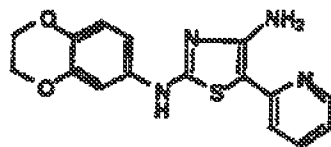
Anal. Calcd: C, 62.66; H, 4.51; N, 20.88; S, 11.95. Found: C, 62.71; H, 4.46; N, 20.76; S, 11.91.

実施例G (3)

$N^2$  - (2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル) -5-ピリジン-2-イル-チアゾール-2, 4-ジアミン

【0803】

【化261】



【0804】

MS (FAB) [m+] / z Calcd: 327. Found: 327.

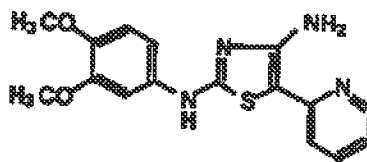
Anal. Calcd: C, 58.88; H, 4.32; N, 17.17; S, 9.82. Found: C, 59.00; H, 4.29; N, 16.92; S, 9.58.

実施例G (4)

$N^2$  - (3, 4-ジメトキシフェニル) -5-ピリジン-2-イル-チアゾール-2, 4-ジアミン

【0805】

## 【化262】



## 【0806】

MS (FAB) [m+] / z Calcd: 329. Found: 329.

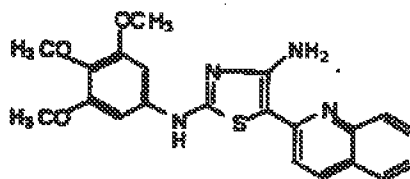
Anal. Calcd: C, 58.52; H, 4.91; N, 17.06; S, 9.76. Found: C, 58.43; H, 4.89; N, 17.03; S, 9.67.

## 実施例G (5)

5-キノリン-2-イル-N<sup>2</sup>-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

## 【0807】

## 【化263】



## 【0808】

MS (FAB) [m+] / z Calcd: 408. Found: 408.

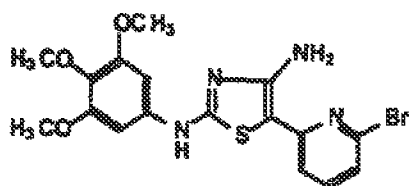
Anal. Calcd: C, 61.75; H, 4.94; N, 13.72; S, 7.85. Found: C, 61.96; H, 4.80; N, 13.05; S, 7.54.

## 実施例G (6)

5-(6-ブロモピリジン-2-イル)-2-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

## 【0809】

## 【化264】



## 【0810】

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.62 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (s, 3H).

MS (FAB) [m+H] / z Calcd: 437. Found: 438.

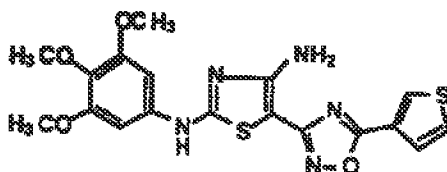
Anal. Calcd: C, 46.69; H, 3.92; N, 12.81; S, 7.33. Found: C, 46.66; H, 3.84; N, 12.68; S, 7.25.

実施例G (7)

5-(5-チオフエン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-N<sup>2</sup>-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

## 【0811】

## 【化265】



## 【0812】

MS (FAB) [m+] / z Calcd: 431. Found: 431.

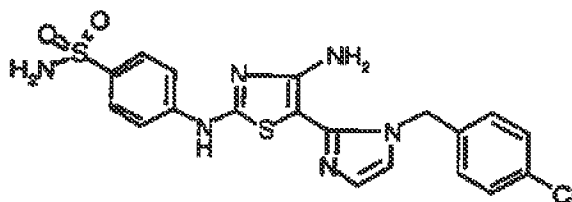
Anal. Calcd: C, 50.10; H, 3.97; N, 16.23; S, 14.86. Found: C, 50.45; H, 3.96; N, 15.31; S, 14.46.

実施例G (8)

4- {4-アミノ-5- [1- (4-クロロベンジル) -1H-イミダゾール-2-イル] -チアゾール-2-イルアミノ} -ベンゼンスルホンアミド

【0813】

【化266】



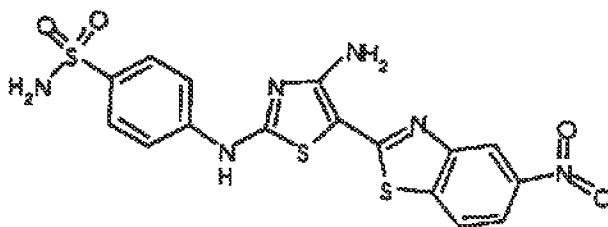
【0814】

#### 実施例G (9)

4- [4-アミノ-5- (5-ニトロベンゾチアゾール-2-イル) -チアゾール-2-イルアミノ] -ベンゼンスルホンアミド

【0815】

【化267】



【0816】

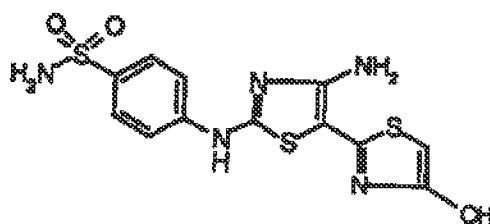
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.35 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.72 (m, 4H), 7.64 (br, NH<sub>2</sub>), 7.22 (br, NH<sub>2</sub>)

#### 実施例H (1)

4- (4'-アミノ-4-ヒドロキシ- [2, 5] ピチアゾリイル-2'-イルアミノ) -ベンゼンスルホンアミド

【0817】

【化268】



## 【0818】

本実施例の標題化合物及び実施例H(2)～H(6)を、2-アシルアミノ-4-アミノチアゾール-5-カルボチオアミド及び $\alpha$ -ブromoエステル、 $\alpha$ -ブromoラクトン又は $\alpha$ -ブromoニトリルより、適宜、実施例A(1)に記載のものと同様に調製した。

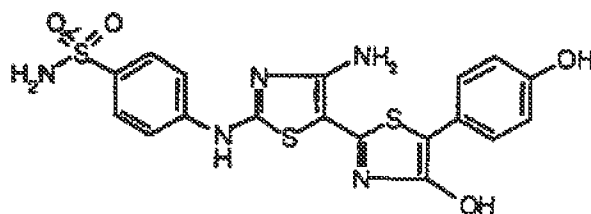
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.88 (s, 4H), 7.39 (s, 1H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 370; (M-H)<sup>-</sup> : 368.

## 実施例H(2)

4-[4'-アミノ-4-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-[2,1-b]thiazol-2-yl]amino]benzenesulfonamide

## 【0819】

## 【化269】



## 【0820】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  9.52 (s, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.32 (s, 2H), 7.06 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 462.

Anal. Calcd for C<sub>18</sub> H<sub>15</sub> N<sub>5</sub> O<sub>4</sub> S<sub>3</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O · 0.2Et<sub>2</sub>O : C, 47.04; H, 3.65; N, 14.59; S, 20.0



4.

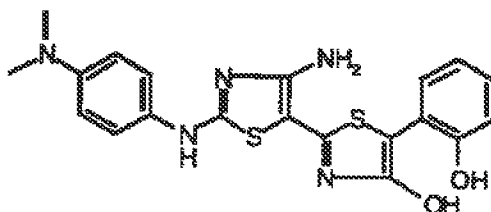
Found: C, 46.78; H, 3.59; N, 14.36; S, 20.73

実施例H(3)

4'-アミノ-2'-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-[2,5']ピチアゾイル-4-オール

【0821】

【化270】



【0822】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.30 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.68 (m, 4H), 2.88 (s, 6H).

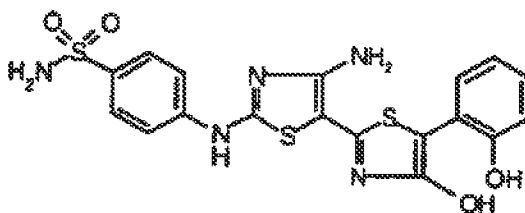
ESI-MS ( $\text{MH}^+$ ): 426; ( $\text{M-H}^-$ ): 424.

実施例H(4)

4-[4'-アミノ-4-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシフェニル)-[2,5']ピチアゾイル-2'-イルアミノ]ベンゼンスルホンアミド

【0823】

【化271】



【0824】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.82 (m, 4H), 7.02 (m, 2H),

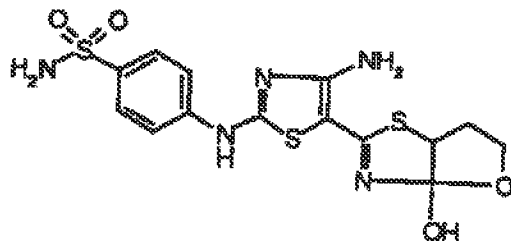
6. 62 (m, 2H). ESIMS ( $MH^+$ ): 462; ( $M-H$ ) $^-$ : 460

#### 実施例H (5)

4-[4'-アミノ-4-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-3'-H-1'-[2, 5]ピチアゾイル-2'-イルアミノ]ベンゼンスルホンアミド

【0825】

【化272】



【0826】

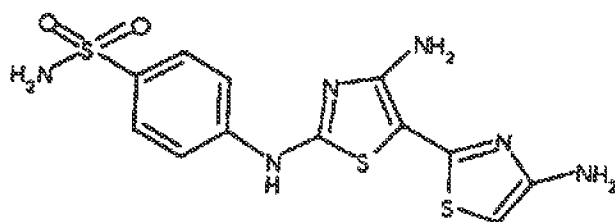
$^1$ HNMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.83 (s, 4H), 4.72 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.78 (m, 1H). ESIMS ( $MH^+$ ): 414; ( $M-H$ ) $^-$ : 412. Anal. Calcd for  $C_{14}H_{15}N_5O_4S_3$ : C, 40.67; H, 3.66; N, 16.94; S, 23.26. Found: C, 40.81; H, 3.76; N, 16.76; S, 23.02.

#### 実施例H (6)

4-(4, 4'-ジアミノ-[2, 5]ピチアゾイル-2'-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

【0827】

【化273】



## 【0828】

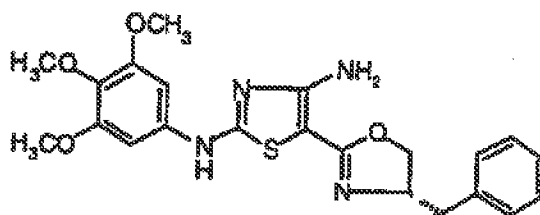
<sup>1</sup>HNMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 11.0 (s, NH), 8.12 (s, H), 7.80 (m, 4H), 7.32 (s, NH<sub>2</sub>), 7.08 (br s, NH<sub>2</sub>), 7.02 (s, NH<sub>2</sub>). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 369; (M-H<sup>-</sup>) : 367.

## 実施例 I (1)

S-5-(4-ベンジル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N<sup>2</sup>-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

## 【0829】

## 【化274】



## 【0830】

4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル (153 mg, 0.5 mmol)、2-(S)-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール (84 mg, 0.55 mmol) 及び酵素反応量の乾燥 ZnCl<sub>2</sub> のクロロベンゼン混合液 (15 ml) を、4 時間還流した。溶液を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル中に溶解して、0.1 N HCl で洗浄して、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。精製物 (53 mg) をシリカゲルクロマトグラフィー精製 (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.33-7.22 (m, 5H), 6.58 (s

, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.24 (t,  $J=9.0$  Hz, 1H), 4.01 (t,  $J=9.0$  Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.70 (m, 1H).

ESIMS ( $MH^+$ ): 441; ( $M-H^-$ ): 439.

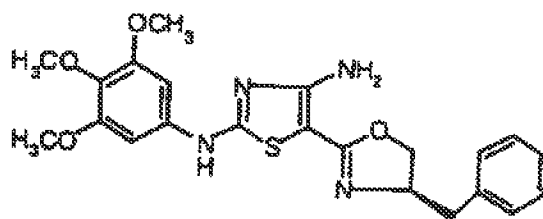
以下の実施例 I (2) ~ I (19) を同様に調整した。

#### 実施例 I (2)

R-5-(4-ベンジル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N<sup>2</sup>-  
-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

【0831】

【化275】



【0832】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33-7.22 (m, 5H), 6.58 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.24 (t,  $J=9.0$  Hz, 1H), 4.01 (t,  $J=9.0$  Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.70 (m, 1H).

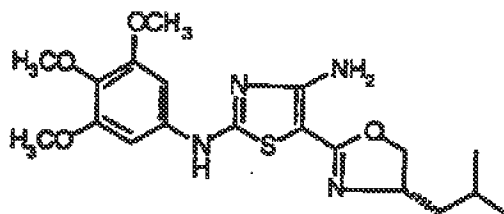
Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: C, 59.98; H, 5.49; N, 12.72; S, 7.28. Found: C, 59.88; H, 5.54; N, 12.67; S, 7.21.

#### 実施例 I (3)

S-5-(4-イソブチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N<sup>2</sup>-  
-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

【0833】

【化276】



## 【0834】

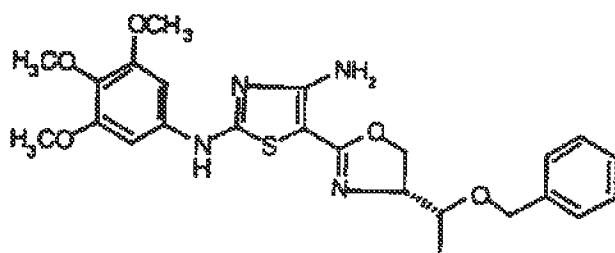
<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.57 (s, 2H), 5.71 (br d, NH<sub>2</sub>), 4.36 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.85–3.80 (m, 10H), 1.80 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.95 (m, 6H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 407.

## 実施例 I (4)

5-{(4R)-[(1R)-ベンジルオキシエチル]-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル}-N<sup>2</sup>-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

## 【0835】

## 【化277】



## 【0836】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35–7.25 (m, 5H), 6.58 (s, 2H), 5.70 (br d, NH<sub>2</sub>), 4.70–4.59 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 1.14 (m, 3H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 485.

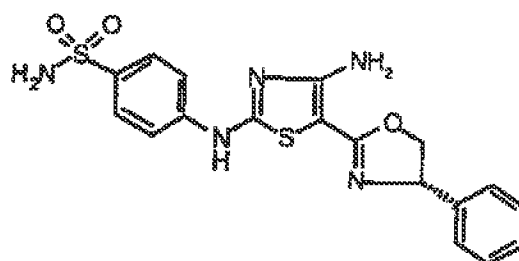
## 実施例 I (5)

S-4-[4-アミノ-5-(4-フェニル-4,5-ジヒドロオキサゾール

ー2-イル)ーチアゾールー2-イルアミノ]ーベンゼンスルホンアミド

【0837】

【化278】



【0838】

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.82 (m, 4H), 7.34 (m, 5H), 5.26 (t, J=8Hz, 1H), 4.72 (t, J=7.80Hz, 1H), 4.16 (t, J=7.80Hz, 1H).

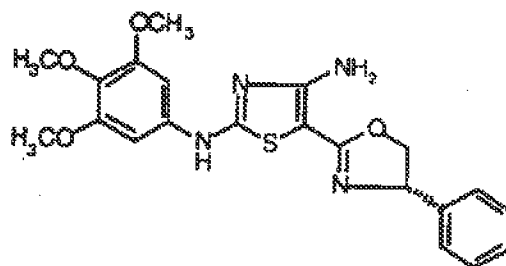
Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 0.5Et<sub>2</sub>O : C, 53.08; H, 4.90; N, 15.48; S, 14.17. Found : C, 53.36; H, 4.79; N, 15.66, S, 14.33.

#### 実施例 I (6)

S-5-(4-フェニル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ーN<sup>2</sup>-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ーチアゾール-2,4-ジアミン

【0839】

【化279】



【0840】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.37-7.26 (m, 5H), 6.59 (s

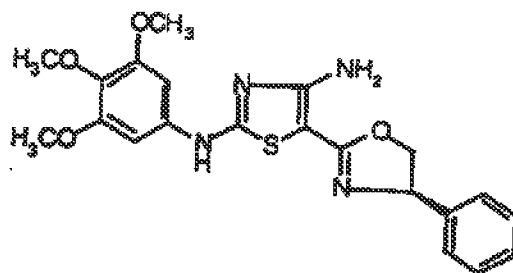
, 2H), 5.80 (brd, NH<sub>2</sub>), 5.32 (t, J=7.80Hz, 1H), 4.65 (t, J=7.80Hz, 1H), 4.09 (t, J=7.80Hz, 1H). FABMS (MH<sup>+</sup>): 427.

#### 実施例 I (7)

R-5-(4-フェニル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N<sup>2</sup>-  
-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

【0841】

【化280】



【0842】

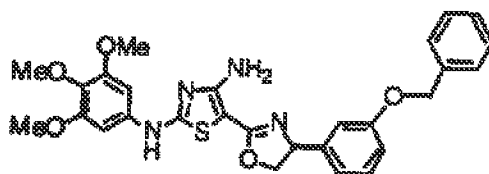
<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.26 (m, 5H), 6.59 (s, 2H), 5.80 (brd, NH<sub>2</sub>), 5.32 (t, J=7.80Hz, 1H), 4.65 (t, J=7.80Hz, 1H), 4.09 (t, J=7.80Hz, 1H). FABMS (MH<sup>+</sup>): 427.

#### 実施例 I (8)

S-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル]-N<sup>2</sup>-  
-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

【0843】

【化281】



## 【0844】

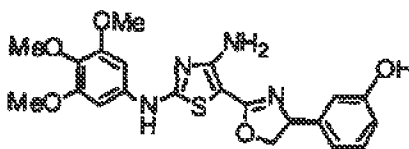
<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 4.08 (dd, J=8, 8Hz, 1H), 4.62 (dd, J=8, 10Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.30 (dd, J=8, 8Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.33 (m, 6H). HRMS (FAB) (MH<sup>+</sup>) Calcd: 533.1859. Found: 533.18477.

## 実施例 I (9)

S-3- {2- [4-アミノ-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) -チアゾール-5-イル] -4, 5-ジヒドロオキサゾール-4-イル} -フェノール

## 【0845】

## 【化282】



## 【0846】

(実施例 I (8) に記載したように調製した) S-5- [4- (3-ベンジルオキシフェニル) -4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル] -N<sup>2</sup>- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -チアゾール-2, 4-ジアミン (20 mg, 0.038 mmol) の DMF (0.5 ml) 溶液へ、Pd ブラック (10 mg)、及び、蟻酸アンモニウム (10 mg、0.14 mmol) を添加した。反応混合液を室温で 42 時間攪拌した。反応混合液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈して、セライトで濾過した。溶媒を除去して、生成物 (4 mg) を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 3.74 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 4.28 (dd, J=8, 8Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 5.20 (dd, J=8, 9Hz, 1H), 6.74 (m, 3H), 6.93 (s, 2H), 7.18 (dd, J=8, 8Hz, 1H). HRMS (FAB



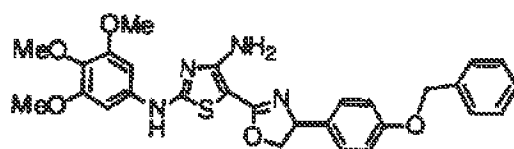
) ( $\text{MH}^+$ ) Calcd: 443. 1389. Found: 443. 1377.

# 実施例 I (10)

S-5-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル]-N<sup>2</sup>-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

【0847】

【化283】



【0848】

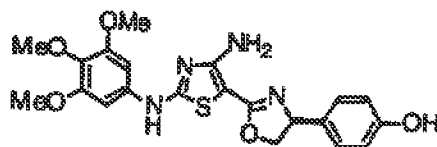
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.82 (br s, 9H), 4.06 (dd, J=8, 8 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=9, 9 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.26 (dd, J=9, 9 Hz, 1H), 5.89 (br s, 2H), 6.58 (s, 2H), 6.94 (d, J=9 Hz, 2H), 7.20 (J=9 Hz, 2H), 7.39 (m, 5H). HRMS (FAB) ( $\text{MH}^+$ ) Calcd: 533. 1859. Found: 533. 1876.

# 実施例 I (11)

S-4-{2-[4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-5-イル]-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-イル}-フェノール

【0849】

【化284】



【0850】

標題化合物は、実施例 I (9) で記載したのと同様の方法で、実施例 I (10) の化合物から調製された。

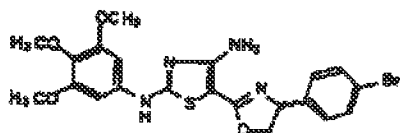
<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 4.12 (dd, J=8, 8Hz, 1H), 4.70 (dd, J=9, 9Hz, 1H), 5.16 (dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.70 (d, J=8Hz, 2H), 6.92 (s, 2H), 7.12 (d, J=8Hz, 2H). HRMS (FAB) (MH<sup>+</sup>) Calcd: 443.1389. Found: 443.1377.

#### 実施例 I (12)

(R/S) - 5 - [4 - (4 - ブロモフェニル) - 4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル] - N<sup>2</sup> - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - チアゾール - 2, 4 - ジアミン

【0851】

【化285】



【0852】

MS (FAB) [m+H] / z Calcd: 505. Found: 505.

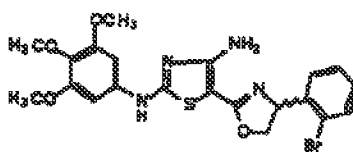
Anal. Calcd: C, 49.91; H, 4.19; N, 11.09; S, 6.34. Found: C, 49.32; H, 4.02; N, 10.59; S, 6.05.

#### 実施例 I (13)

(R/S) - 5 - [4 - (2 - ブロモフェニル) - 4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル] - N<sup>2</sup> - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - チアゾール - 2, 4 - ジアミン

【0853】

【化286】



## 【0854】

MS (FAB)  $[m+H]^+ / z$  Calcd: 505. Found: 505.

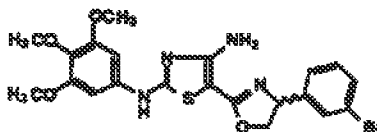
Anal. Calcd: C, 49.91; H, 4.19; N, 11.09; S, 6.34. Found: C, 49.32; H, 4.02; N, 10.59; S, 6.05.

実施例 I (14)

(R/S) - 5 - [4 - (2-ブロモフェニル) - 4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル] -  $N^2$  - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - チアゾール-2, 4-ジアミン

## 【0855】

## 【化287】



## 【0856】

MS (FAB)  $[m+H]^+ / z$  Calcd: 505. Found: 505.

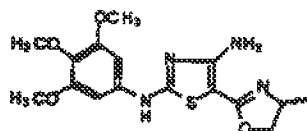
Anal. Calcd: C, 49.91; H, 4.19; N, 11.09; S, 6.34. Found: C, 50.16; H, 4.41; N, 9.64; S, 5.4.

実施例 I (15)

(R/S) - 5 - (4-メチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) -  $N^2$  - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - チアゾール-2, 4-ジアミン

## 【0857】

## 【化288】



## 【0858】

MS (FAB)  $[m+]/z$  Calcd: 364. Found: 364.

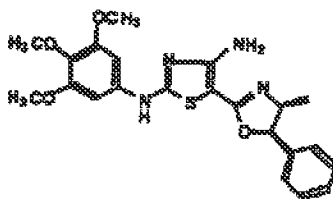
Anal. Calcd: C, 52.73; H, 5.53; N, 15.37; S, 8.8. Found: C, 50.58; H, 5.36; N, 13.92; S, 7.84.

実施例 I (16)

5-(4-メチル-5-ジヒドロ-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N<sup>2</sup>-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

## 【0859】

## 【化289】



## 【0860】

MS (FAB)  $[m+H]/z$  Calcd: 441. Found: 441.

Anal. Calcd: C, 59.98; H, 5.49; N, 12.72; S, 7.28. Found: C, 59.38; H, 5.49; N, 12.50; S, 7.16.

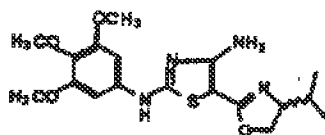
実施例 I (17)

(R/S)-5-(4-イソプロピル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N<sup>2</sup>-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-

ージアミン

【0861】

【化290】



【0862】

MS (FAB) [m+H] / z Calcd: 393. Found: 393.

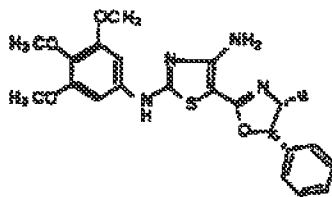
Anal. Calcd: C, 55.08; H, 6.16; N, 14.28; S, 8.17. Found: C, 55.62; H, 6.33; N, 13.07; S, 7.73.

#### 実施例 I (18)

5-(4(R)-メチル-5(S)-フェニル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N<sup>2</sup>-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-チアゾール-2,4-ジアミン

【0863】

【化291】



【0864】

MS (FAB) [m+H] / z Calcd: 441. Found: 441.

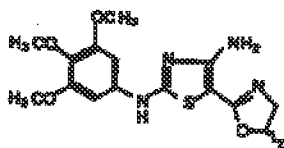
Anal. Calcd: C, 59.98; H, 5.49; N, 12.72; S, 7.28. Found: C, 59.38; H, 5.49; N, 12.50; S, 7.16.

#### 実施例 I (19)

(R/S) - 5 - (5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) - N<sup>2</sup> - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - チアゾール - 2, 4 - ジアミン

【0865】

【化292】



【0866】

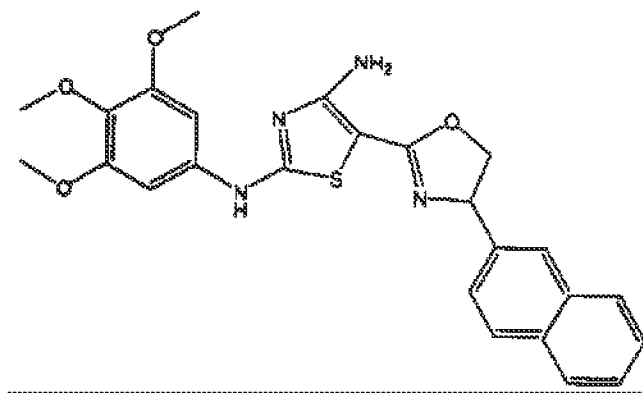
MS (FAB) [m+H] / z Calcd: 365. Found: 365.

Anal. Calcd: C, 52.73; H, 5.53; N, 15.37; S, 8.8. Found: C, 50.91; H, 5.27; N, 14.03; S, 8.09.

実施例 I (20)

【0867】

【化293】



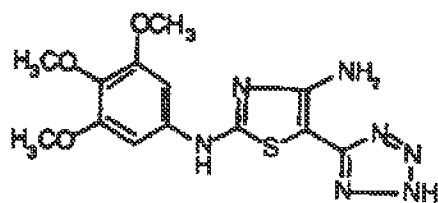
【0868】

実施例 J (1)

5 - (2H-テトラゾール - 5 - イル) - N<sup>2</sup> - (3, 4, 5 - トリメトキシ) - チアゾール - 2, 4 - ジアミン

【0869】

【化294】



【0870】

4-アミノ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル (110mg、0.35mmol)、TMSN<sub>3</sub> (115mg、1.0mmol) 及び触媒活性量の Bu<sub>2</sub>SnO (115mg、1.0mmol) のトルエン溶液を、4日間灌流した (反応中、追加量の TMSN<sub>3</sub> 及び Bu<sub>2</sub>SnO を添加した)。溶媒を減圧除去した。残渣を酢酸エチル中に溶解して、0.1NのHCl及び食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を除去して、残渣を酢酸エチル中で粉末状にした。最終産物 (30mg) を濾過して回収した：

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 6.99 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.77 (s, 3H). ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 350; (M-H)<sup>-</sup> : 348.

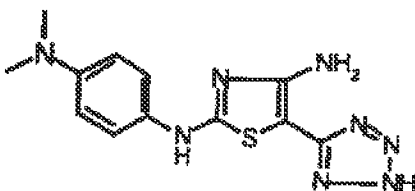
以下の例を同様の方法で調製した。

#### 実施例J (2)

5-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-(2H-テトラゾール-5-イル)-チアゾール-2,4-ジアミン

【0871】

【化295】



## 【0872】

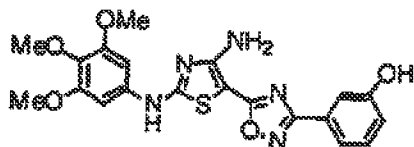
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.38 (d, J = 5.40 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 5.40 Hz, 2H), 2.95 (s, 6H). ESI-MS (M<sup>+</sup>) : 302; (M-H<sup>-</sup>) : 301.

## 実施例 K (1)

3- {5- [4-アミノ-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル} フェノール

## 【0873】

## 【化296】



## 【0874】

(実施例 B (4) で調製した) 200 mg (0.412 mmol) の {5- [3- (3-メトキシメトキシフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル] -N<sup>2</sup> - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -チアゾール-2, 4-ジアミンの 50% 水溶性ジオキサン (8 mL) 溶液へ、トリフルオロ酢酸 (8 mL) を、水浴で 15℃ に冷却しながら添加した。2 時間室温にした後、トルエンを添加して、水浴で 22℃ にしながら溶液を真空濃縮した。溶媒を 5 分間放置して、溶液を冷却した二炭酸ナトリウム中に投入した。この溶液を、2 部分のジクロロメタンで抽出して、続いて遠路異で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。5-10% メタノール/ジクロロメタンで溶出したラジアルシリカクロマト



グラフィーで、3- {5- [4-アミノ-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) -チアゾール-5-イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル} -フェノール (60 mg) を、淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.64 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 6.95 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 9.76 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).

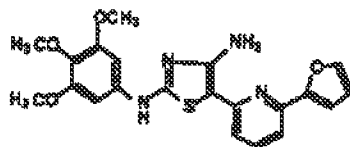
Anal. Calcd for C<sub>20</sub> H<sub>19</sub> N<sub>5</sub> O<sub>5</sub> S : C, 54.41; H, 4.34; N, 15.86. Found : C, 54.40; H, 4.40; N, 15.86.

#### 実施例 L (1)

5- {6- (フラン-2-イル) -ピリジン-2-イル} -フェノール-N<sup>2</sup>- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -チアゾール-2, 4-ジアミン

【0875】

【化297】



【0876】

(実施例 G (6) で調製した) 5- {6- (プロモ-ピリジン-2-イル-2-N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -チアゾール-2, 4-ジアミン (60 mg、0.137 mmol、1.0 等量) の DMF (0.7 mL) 溶液へ、2-フラントリブチルチン (130 μL、0.411 mmol、3.0 等量)、トリメチルアミン (95 μL、0.685 mmol、5.0 等量) 及びジクロロピス (トリフェニルフォスフィン) -パラジウム (19 mg、0.027 mmol、0.2 等量) を添加した。反応混合液を 85℃ で 18 時間加熱して、冷却して、酢酸エチル及び二炭酸ナトリウムで分割した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥して、デカンテーションして、濃縮した。物質を、シリカゲルクロマトグラフィー (1:1 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、5- {6- (フラン-2-

イル) -ピリジン-2-イル) -フェノール-N<sup>2</sup> - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -チアゾール-2, 4-ジアミン (30.5mg、収率53%) を得た。

MS (FAB) [m+] / z Calcd: 424. Found: 424.

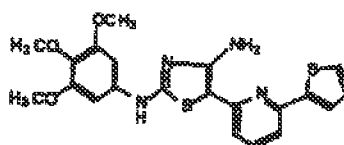
Anal. Calcd: C, 59.42; H, 4.75; N, 13.20; S, 7.55. Found: C, 59.56; H, 4.71; N, 13.10; S, 7.44.

#### 実施例 L (2)

5 - (6-チオフェン-2-イル-ピリジン-2-イル) -N<sup>2</sup> - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -チアゾール-2, 4-ジアミン

【0877】

【化298】



【0878】

MS (FAB) [m+H] / z Calcd: 441. Found: 441.

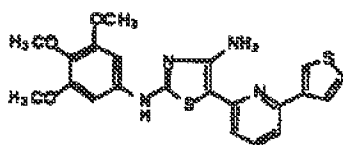
Anal. Calcd: C, 57.25; H, 4.58; N, 12.72; S, 14.56. Found: C, 56.57; H, 4.60; N, 12.47; S, 14.33.

#### 実施例 L (3)

5 - (6-チオフェン-3-イル-ピリジン-2-イル) -N<sup>2</sup> - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -チアゾール-2, 4-ジアミン

【0879】

【化299】



## 【0880】

MS (FAB)  $[m+]/z$  Calcd: 440; Found: 440.

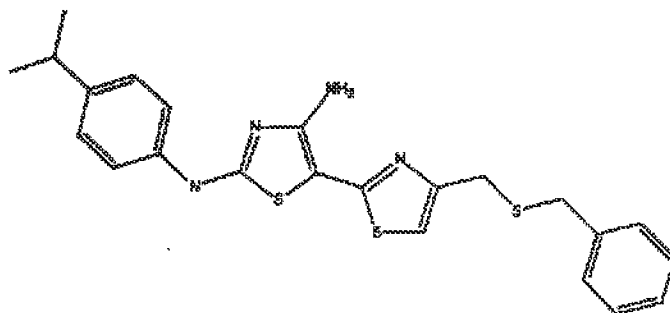
Anal. Calcd: C, 57.25; H, 4.58; N, 12.72; S, 14.56. Found: C, 56.57; H, 4.60; N, 12.47; S, 14.33.

実施例M(1)

4-ベンジルスルファニルメチル-N-(4-イソプロピルフェニル)-[2, 5']-ビチアゾイル-2', 4'-ジアミン

## 【0881】

## 【化300】



## 【0882】

(実施例A(1)、ステップ(i i)で調製した) 204 mg (0.7 mmol) の4-アミノ-2-(4-イソプロパノールフェニルアミノ)-チアゾール-5-カルボチオアミノ及び1, 3-ジブromoアセトン(154 mg、0.72 mmol)を、メタノール(10 mL)中、室温で2時間攪拌した。そして、得られた反応混合液を酢酸エチル(150 mL)で希釈した。黄色-茶色固体を濾過して、酢酸エチルで洗浄して、真空乾燥して、粗成物中間体を茶色固体(298 mg、収率91%)として得た。

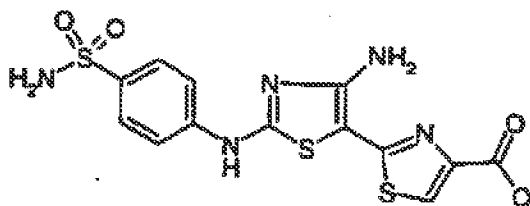
更に精製せずに、上記中間体を、DIEA(17 mg、0.14 mmol)入り

のDMF (10 ml) 中に溶解した。得られた混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残渣を酢酸エチル (100 ml) で再溶解した。有機溶液を飽和炭酸水素ナトリウム (3×20 ml)、続いて食塩水で抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、茶色固体を得た。最終産物を、続いて分取HPLCで精製して、4-ベンジルスルファニルメチル-N-(4-イソプロピルフェニル)-[2, 5']-ビチアゾイル-2', 4'-ジアミン (9 mg、収率18%) を得た。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.91 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 9H), 6.65 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.9 (heptet, J=6.9 Hz, 1H), 1.22-1.24 (d, J=6.9 Hz, 6H). FABMS (M<sup>+</sup>) : 452; FABMS (MNa<sup>+</sup>) : 475.

実施例N(1) : 4'-アミノ-2'-(4-メタンサルホニルフェニルアミノ)-[2, 5']-ビチアゾイル-4-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

【0883】

【化301】



【0884】

標題化合物を以下のように調製した：4-アミノ-2-(4-スルファモイルフェニルアミノ)-チアゾール-5-カルボチオ酸アミノ (164 mg、0.5 mmol) のDMF溶液中、プロモピルビン酸 (125 mg、0.75 mmol) を添加して、得られた混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を酢酸エチルで溶解して、水及び食塩水で洗浄して、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣を分取HPLCで精製して、標題化合物を黄色粉末として得た (収率34%)。

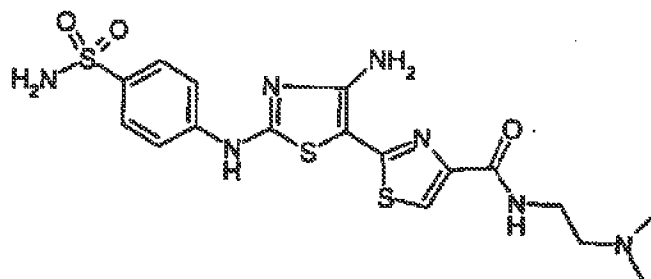
<sup>1</sup>HNMR (DMSO) : δ 10.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)

, 7.88–7.78 (m, 4H), 7.31 (s, 4H). HRFABMS ( $MH^+$ ): Calcd.: 398.0051. Found: 398.0059.

実施例N(2): 4-アミノ-2'-(4-スルファモイルフェニルアミノ)-[2,5']-ビチアゾイル-4-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)-アミド

【0885】

【化302】



【0886】

標題化合物を以下のように調製した: 4'-アミノ-2'-(4-メタンスルホニルフェニルアミノ)-[2,5']-ビチアゾイル-4-カルボン酸(64 mg、0.13 mmol)、PyBop(81 mg、0.16 mmol)、NpN-ジメチルエチレンジアミン(28  $\mu$ l、0.25 mmol)及びDIEA(65  $\mu$ l、0.38 mmol)のDMF混合液を、室温で2時間攪拌した。溶液を減圧下で除去して、残渣を酢酸エチル中に溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液、続いて食塩水で抽出して、硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣を分取HPLCで精製して、標題化合物を黄色粉末として得た(収率17%)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO):  $\delta$  10.91 (s, 1H), 8.72 (t, 1H,  $J=12.3$ ), 7.80 (dd, 4H,  $J=27.1$ ), 7.73 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 2.61–2.51 (m, 4H), 2.25 (s, 6H).

HRFABMS ( $MH^+$ ): Calcd.: 468.0946. Found: 468.0955.

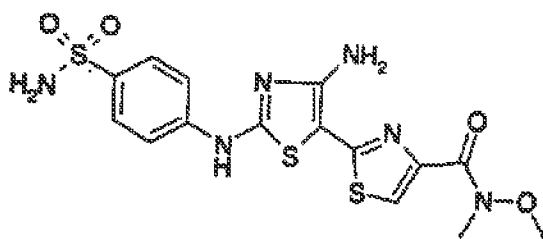
## 【0887】

実施例N(2)を調製するのに使用した方法と同様の方法で、以下の実施例実施例N(3)及びN(4)を調製した。

実施例N(3)：4'-アミノ-2'-(4-スルファモイルフェニルアミノ)-[2,5']-ビチアゾイル-4-カルボン酸メトキシメチルアミド

## 【0888】

## 【化303】



## 【0889】

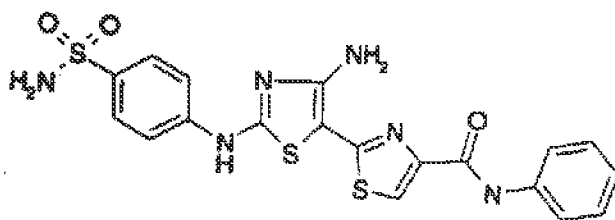
mp 195-198°C. ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  9.80 (s, NH), 7.80-7.65 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 6.60 (s, NH<sub>2</sub>), 6.32 (s, NH<sub>2</sub>), 3.61 (s, 3H), 3.22 (s, 3H).

FABMS ( $\text{MH}^+$ ) : 441.

実施例N(4)：4'-アミノ-2'-(4-スルファモイルフェニルアミノ)-[2,5']-ビチアゾイル-4-カルボン酸フェニルアミド

## 【0890】

## 【化304】



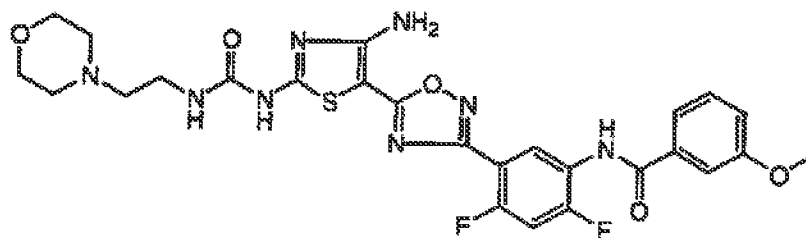
## 【0891】

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.91 (s, 1H), 7.88–7.71 (m, 4H), 7.40–7.22 (m, 4H), 7.17–7.09 (m, 1H).  
FABMS Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S<sub>3</sub> : 473.0524.  
Found : 473.0540.

実施例O(1) : N-[5-5-{4-アミノ-2-[3-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ウレイド]-チアゾイル-5-イル}-[1,2,4]オキサゾール-3-イル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-メトキシベンズアミド

【0892】

【化305】



【0893】

ステップ(i) : 活性化カルバメート(ステップ(i i)で調製されたもの)、アミン及びDMF(0.6mL)の溶液を室温で1時間攪拌した。得られた溶液を真空乾燥して、そして、「クロマタロン」ラジカルクロマトグラフィー(10%メタノール/塩化メチレン)で精製して、35mg(収率72%)の標題化合物を白色固体として得た。

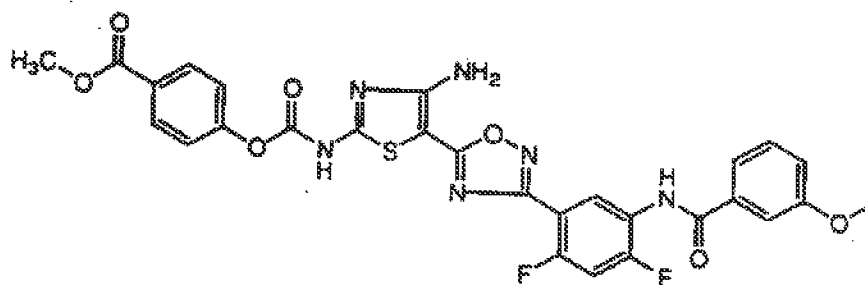
Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S · 1.2H<sub>2</sub>O :  
C, 50.19; H, 4.60; N, 18.01; S, 5.15.

Found : C, 50.16; H, 4.35; N, 17.95; S, 5.22.

ESIMS (MH<sup>+</sup>) : 601

【0894】

【化306】



## 【0895】

ステップ (i 1) : 活性化カルバメート (4- {4-アミノ-5- [3- (2, 4-ジフルオロ-5- { [1- (3-メトキシフェニル) -メタノイル] -アミノ} -フェニル) - [1, 2, 4] オキサゾール-5-イル] -チアゾール-2-イルカルバモイルオキシ} -安息香酸ベンズアミド) の調製。

無水THF (20.0 mL) 及び無水N-メチルピロリドン (1.0 mL) 中に -78℃で溶解した実施例E (1) と類似の方法で調製したN- {5- [5- (2, 4-ジアミノチアゾール-5-イル) - [1, 2, 4] オキサゾール-3-イル] -2, 4-ジフルオロフェニル} -3-メトキシベンズアミド (533 mg、1.20 mmol) の溶液をフェニルリチウム (0.660 mL、0.120 mmol)、その後無水THF (5.0 mL) 中に溶解したp-カルボキシメチルククロフォルメート (772 mg、3.60 mmol) で、1回ずつ処理した (内部温度は-55℃まで上昇した)。5分後、第2回目のフェニルリチウム (0.660 mL、0.120 mmol) をゆっくり添加した。更に15分間攪拌して、反応を酢酸 (0.30 mL) で停止して、温めて室温にして、酢酸エチルで希釈して、食塩水及び二炭酸ナトリウム溶液の1:1混合液で抽出して、硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過した。得られた溶液を残存溶媒がわずかに50 mLになるまで吸引濃縮して、白色沈殿を形成させた。白色固体を濾過で回収して、446 mgの活性化カルバメート (収率60%) を得た。ESI MS (MNa<sup>+</sup>) : 645

以下の実施例O (2) ~O (32) は、O (1) と同様の方法で調製した。

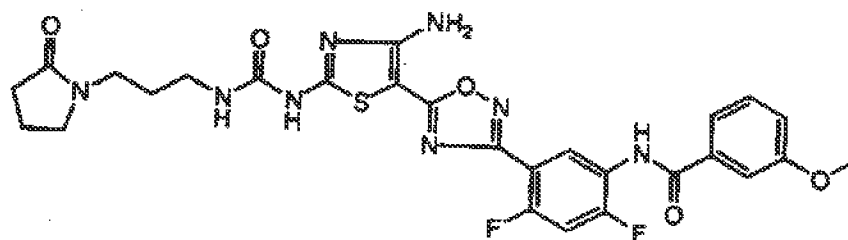
実施例O (2) : N- [5-5- {4-アミノ-2- {3- [3- (2-オキソ-ピロリジン-1-イル) -プロピル] -ウレイド} -チアゾール-5-イル)



－[1, 2, 4] オキサゾール－3－イル]－2, 4－ジフルオロフェニル]  
 －3－メトキシベンズアミド

【0896】

【化307】



【0897】

Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{26}F_2N_8O_5S \cdot 1.5H_2O$ :  
 C, 50.07; H, 4.57; N, 17.52; S, 5.01.

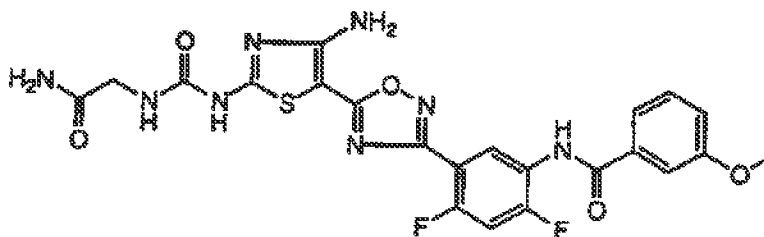
Found: C, 50.60; H, 4.58; N, 17.42; S, 5.17.

ESIMS (MH<sup>+</sup>): 613.

実施例O(3): N-(5-{5-[4-アミノ-2-(3-カルバモイルメチ  
 ル－ウレイド)－チアゾール－5－イル]－[1, 2, 4] オキサゾール－3－  
 イル]－2, 4－ジフルオロフェニル]－3－メトキシベンズアミド

【0898】

【化308】



【0899】

Anal. Calcd. for  $C_{22}H_{18}F_2N_8O_5S \cdot 0.6H_2O$ :  
 C, 47.86; H, 4.05; N, 20.09; S, 5.11.

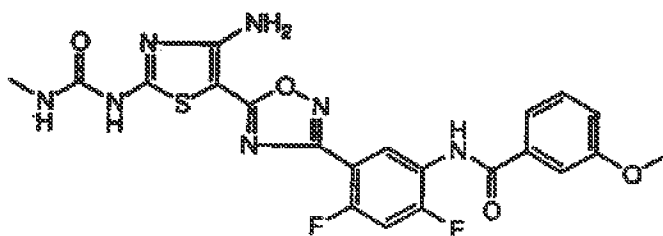
Found: C, 47.92; H, 3.95; N, 20.01; S, 5.44.

ESIMS ( $MNa^+$ ): 567.

実施例O(4): N-[5-(5-{4-アミノ-2-(3-メチルウレイド)-チアゾール-5-イル}-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-メトキシベンズアミド

【0900】

【化309】



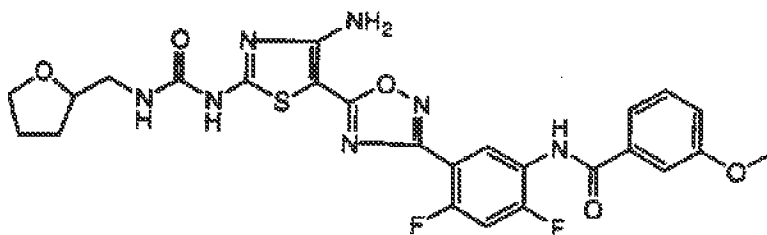
【0901】

Anal. Calcd. for  $C_{21}H_{17}F_2N_7O_4S \cdot (0.9DMF, 0.5H_2O)$ : C, 49.47; H, 4.10; N, 19.23; S, 5.57. Found: C, 49.58; H, 4.24; N, 19.33; S, 5.63. ESIMS ( $M-H^-$ ): 500.

実施例O(5): N-[5-(5-{4-アミノ-2-(3-テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-ウレイド}-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-メトキシベンズアミド

【0902】

【化310】



## 【0903】

Anal. Calcd. for  $C_{25}H_{23}F_2N_7O_5S \cdot 0.5H_2O$ :  
C, 51.72; H, 4.17; N, 16.89; S, 5.52.

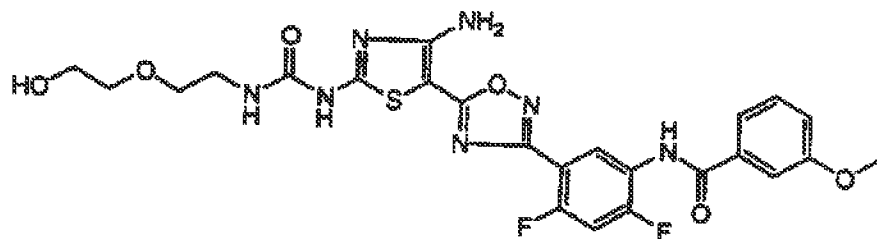
Found: C, 51.61; H, 4.09; N, 16.87; S, 5.57.

ESIMS ( $MNa^+$ ): 594.

実施例O(6): N-[5-(5-{4-アミノ-2-{3-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル]-ウレイド}-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-メトキシベンズアミド

## 【0904】

## 【化311】



## 【0905】

Anal. Calcd. for  $C_{24}H_{23}F_2N_7O_6S \cdot 1.0H_2O$ :  
C, 48.56; H, 4.25; N, 16.52; S, 5.40.

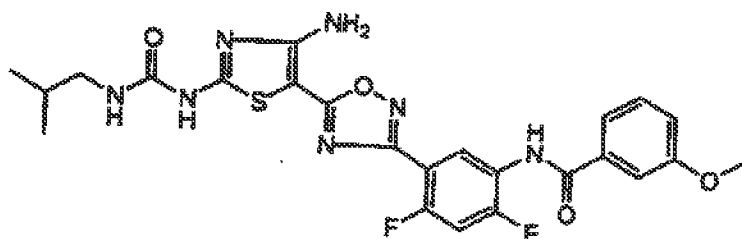
Found: C, 48.67; H, 4.04; N, 16.63; S, 5.50.

ESIMS ( $M-H^-$ ): 574.

実施例O(7): N-(5-{5-{4-アミノ-2-(3-イソブチル-ウレイド)-チアゾール-5-イル}-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-メトキシベンズアミド

## 【0906】

## 【化312】



## 【0907】

Anal. Calcd. for  $C_{24}H_{23}F_2N_7O_4S \cdot 0.6H_2O$ :  
C, 52.00; H, 4.40; N, 17.69; S, 5.78.

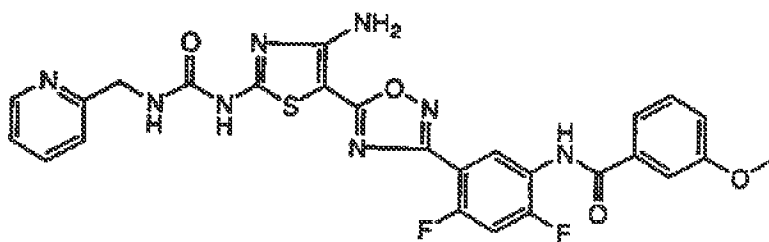
Found: C, 52.02; H, 4.29; N, 17.87; S, 5.85.

ESIMS ( $MH^+$ ): 544.

実施例O(8): N-(5-{5-[4-アミノ-2-(3-ピリジーン-イルメチルーウレイド)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサゾール-3-イル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミド

## 【0908】

## 【化313】



## 【0909】

Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{20}F_2N_8O_4S \cdot 1.0H_2O$ :  
C, 52.34; H, 3.72; N, 18.78; S, 5.37.

Found: C, 52.24; H, 3.75; N, 18.74; S, 5.32.

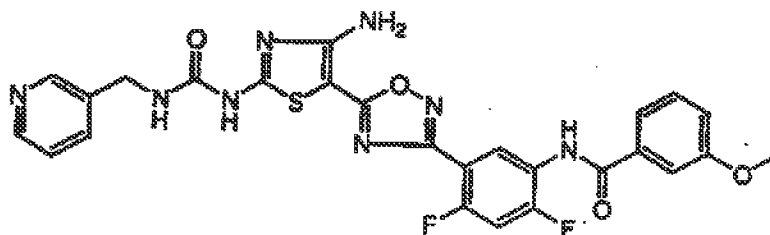
ESIMS ( $MH^+$ ): 579.

実施例O(9): N-(5-{5-[4-アミノ-2-(3-ピリジーン-イルメチルーウレイド)-チアゾール-5-イル]-[1,2,4]オキサゾール-3

—イル) —2, 4—ジフルオロフェニル) —3—メトキシベンズアミド

【0910】

【化314】



【0911】

Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{20}F_2N_8O_4S \cdot 0.8H_2O$ :  
C, 52.66; H, 3.67; N, 18.90; S, 5.41.

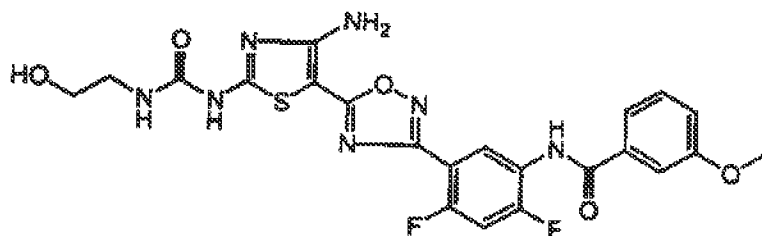
Found: C, 52.57; H, 3.99; N, 18.92; S, 5.16.

ESIMS ( $MH^+$ ): 579.

実施例O(10): N—(5—{5—[4—アミノ—2—[3—(2—ピリジン—[1, 2, 4] オキサゾール—3—イル) —2, 4—ジフルオロフェニル] —3—メトキシベンズアミド

【0912】

【化315】



【0913】

Anal. Calcd. for  $C_{22}H_{19}F_2N_7O_5S$ : C, 49.72;  
H, 3.6; N, 18.45; S, 6.03. Found: C, 49.45;

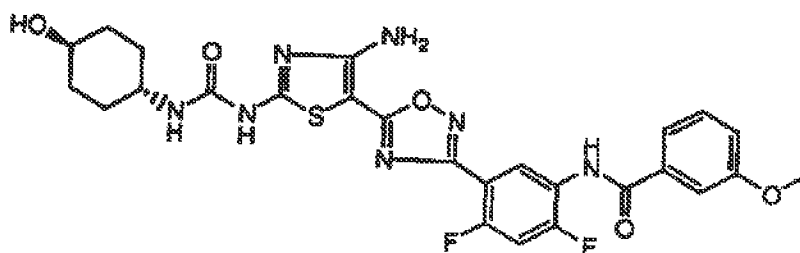
H, 3.80; N, 18.30; S, 5.97. ESIMS ( $M-H^-$ ): 53

0.

実施例O(11) : N-[5-(5-{4-アミノ-2-[3-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イル}-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-メトキシベンズアミド

【0914】

【化316】



【0915】

Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{25}F_5N_7O_5S \cdot 2.8H_2O$ :  
C, 49.10; H, 4.85; N, 15.42; S, 5.04.

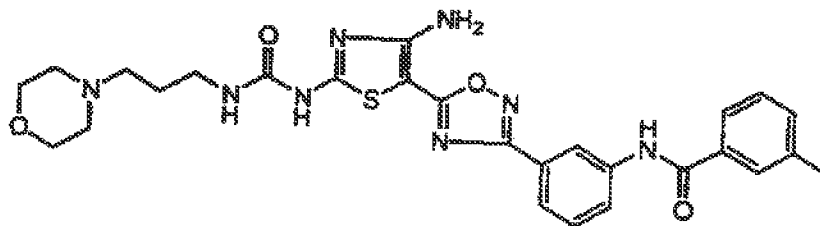
Found: C, 49.06; H, 4.71; N, 15.39; S, 4.79.

ESIMS ( $M-H^+$ ): 584.

実施例O(12) : N-[3-(5-{4-アミノ-2-[3-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-ウレイド]-チアゾール-5-イル}-[1,2,4]-オキサゾール-3-イル)-フェニル]-3-メチルベンズアミド

【0916】

【化317】



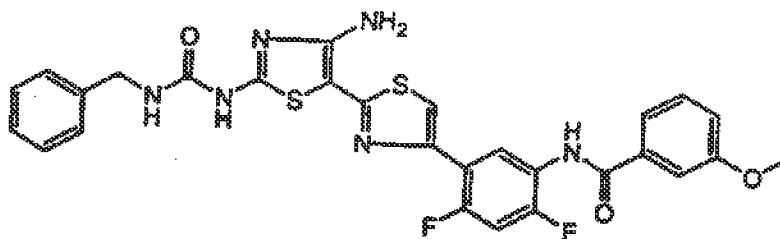
【0917】

Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{30}N_8O_4S \cdot 1.5H_2O$ : C, 54.99; H, 5.64; N, 19.00; S, 5.44. Found: C, 54.83; H, 45.49; N, 18.50; S, 15.30. ESIMS ( $MH^+$ ): 563.

実施例O(13): N-{5-[4'-アミノ-2'-(3-ベンジル-ウレイド)-[2,5']ピチアゾイル-4-イル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-メチル-ベンズアミド

【0918】

【化318】



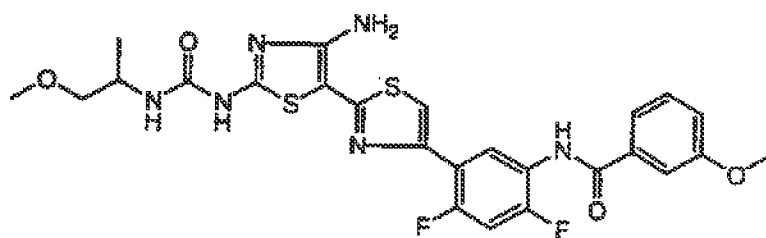
【0919】

Anal. Calcd. for  $C_{28}H_{22}F_2N_6O_3S_2$ : C, 56.75; H, 3.74; N, 14.18; S, 10.82. Found: C, 56.70; H, 3.85; N, 14.09; S, 10.70. ESIMS ( $MH^+$ ): 593.

実施例O(14): N-{5-(4'-アミノ-2'-[3-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-ウレイド]-[2,5']ピチアゾイル-4-イル)-2,4-ジフルオロフェニル}-3-メトキシ-ベンズアミド

【0920】

【化319】



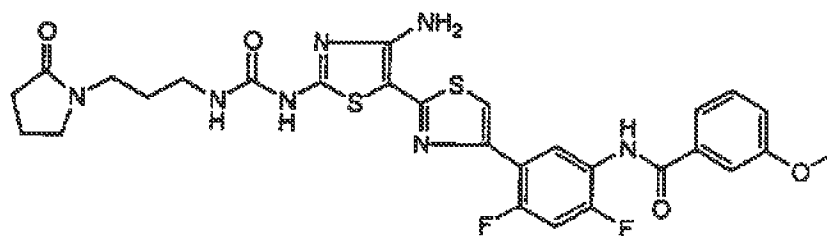
## 【0921】

Anal. Calcd. for  $C_{25}H_{24}F_2N_6O_4S_2$ : C, 52.25; H, 4.21; N, 14.63; S, 11.16. Found: C, 52.06; H, 4.21; N, 14.55; S, 11.09. MALDI FTMS ( $MH^+$ ): 575.1341, Found 575.1342.

実施例O(15): N-{5-(4'-アミノ-2'-(3-[3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル]-ウレイド)-[2,5']ピチアゾイル-4-イル)-2,4-ジフルオロフェニル}-3-メトキシベンズアミド

## 【0922】

## 【化320】



## 【0923】

Anal. Calcd. for  $C_{28}H_{27}F_2N_7O_4S_2 \cdot 1.1H_2O$ : C, 51.94; H, 4.55; N, 15.14; S, 9.90. Found: C, 52.38; H, 4.79; N, 14.64; S, 9.48. MALDI FTMS ( $MNa^+$ ): 650.1426, Found 650.1394.

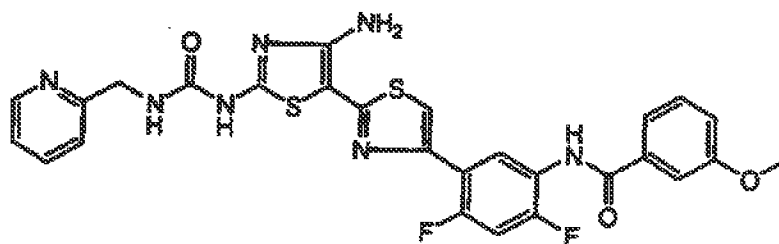
実施例O(16): N-{5-[4'-アミノ-2'-(3-ピリジン-2-イルメチル-ウレイド)-[2,5']ピチアゾイル-4-イル]-2,4-ジフ



ルオローフェニル} - 3-メトキシベンズアミド

【0924】

【化321】



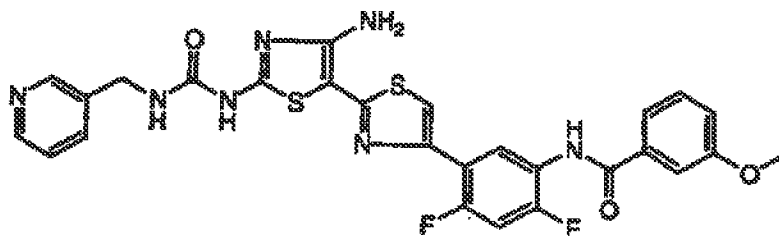
【0925】

Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{21}F_2N_7O_3S_2$ : C, 54.63; H, 3.57; N, 16.52; S, 10.80. Found: C, 54.44; H, 3.68; N, 16.33; S, 10.60. MALDI FTMS ( $MH^+$ ): 594.1188, Found 594.1191.

実施例O(17): N-{5-[4'-アミノ-2'-(3-ピリジン-2-イルメチルーウレイド)-[2,5']ピチアゾイル-4-イル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-メトキシベンズアミド

【0926】

【化322】



【0927】

Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{21}F_2N_7O_3S_2 \cdot 0.5H_2O$ : C, 53.81; H, 3.68; N, 16.27; S, 10.64. Found: C, 53.95; H, 3.78; N, 16.21; S, 10.68. MAL

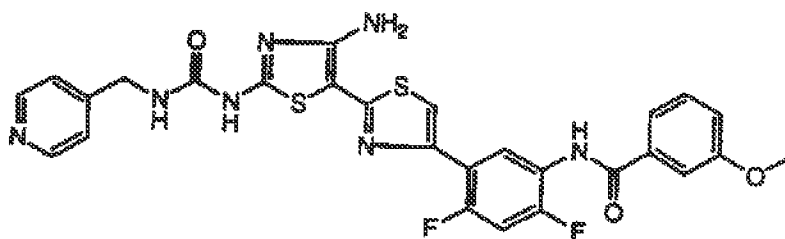
DIFTMS ( $MH^+$ ) : 594.1188, Found 594.1185.

【0928】

実施例O(18) : N-{5-[4'-アミノ-2'-(3-ピリジン-4-イルメチルーウレイド)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-メトキシーベンズアミド

【0929】

【化323】



【0930】

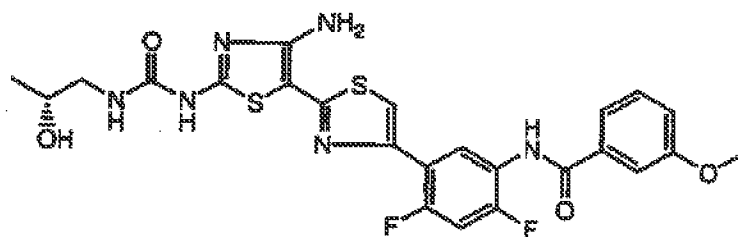
Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{21}F_2N_7O_3S_2 \cdot 0.5H_2O$  : C, 53.81; H, 3.68; N, 16.27; S, 10.64. Found : C, 53.83; H, 3.60; N, 16.33; S, 10.80. MALDIFTMS ( $MH^+$ ) : 594.1188, Found 594.1198.

【0931】

実施例O(19) : N-(5-{4'-アミノ-2'-[3-((R)-2-ヒドロキシープロピル)-ウレイド]-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシーベンズアミド

【0932】

【化324】



【0933】

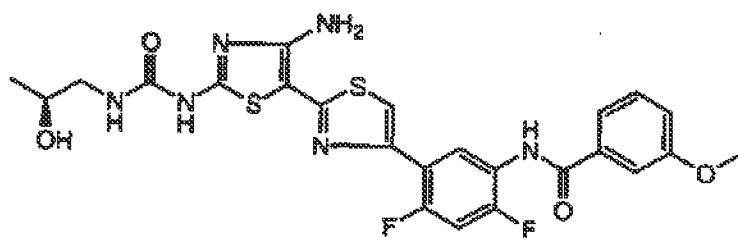
Anal. Calcd. for  $C_{24}H_{22}F_2N_6O_4S_2$ : C, 51.42; H, 3.96; N, 14.99; S, 11.44. Found: C, 50.95; H, 4.12; N, 14.97; S, 11.22. MALDI FTMS ( $MH^+$ ): 561.1185, Found 561.1212.

【0934】

実施例O(20): N-(5-{4'-アミノ-2'-[3-((S)-2-ヒドロキシプロピル)-ウレイド]-[2,5']ピチアゾリル4-イル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミド

【0935】

【化325】



【0936】

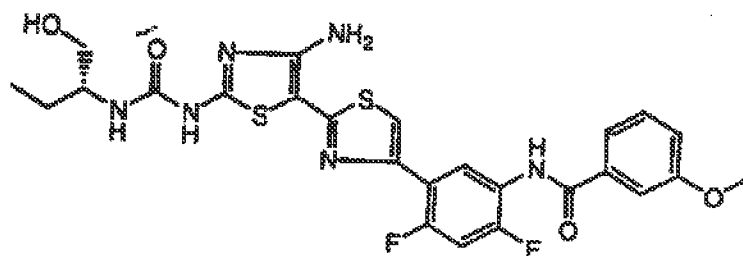
Anal. Calcd. for  $C_{24}H_{22}F_2N_6O_4S_2 \cdot 1.0H_2O$ : C, 49.82; H, 4.18; N, 14.53; S, 11.08. Found: C, 49.77; H, 3.92; N, 14.74; S, 10.96. ESI MS ( $MNa^+$ ): 583.

【0937】

実施例O(21): N-(5-{4'-アミノ-2'-[3-((R)-1-ヒドロキシメチルプロピル)-ウレイド]-[2,5']ピチアゾリル4-イル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミド

【0938】

【化326】



## 【0939】

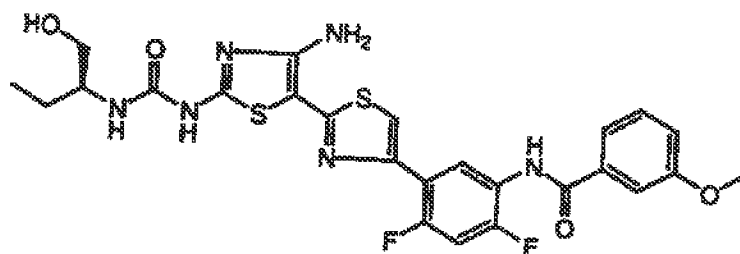
Anal. Calcd. for  $C_{25}H_{24}F_2N_6O_4S_2 \cdot 0.5H_2O$   
: C, 51.45; H, 4.32; N, 14.40; S, 10.99. Found:  
: C, 51.32; H, 4.30; N, 14.53; S, 11.06. ESI  
MS ( $MNa^+$ ) : 597.

## 【0940】

実施例O(22) : N-(5-{4'-アミノ-2'-[3-((S)-1-ヒ  
ドロキシメチル-プロピル)-ウレイド]-[2,5']  
ビチアゾリル4-イル  
}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミド

## 【0941】

## 【化327】



## 【0942】

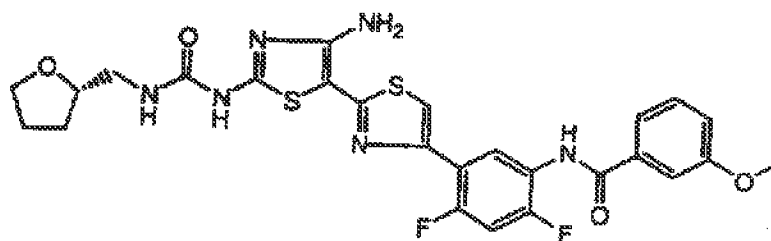
Anal. Calcd. for  $C_{25}H_{24}F_2N_6O_4S_2 \cdot 0.5H_2O$   
: C, 51.45; H, 4.32; N, 14.40; S, 10.99. Found:  
: C, 51.49; H, 4.26; N, 14.66; S, 11.16. ESI  
MS ( $MNa^+$ ) : 597.

## 【0943】

実施例O(23) : N-[5-(4'-アミノ-2'-{3-[(S)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル]-ウレイド}-[2,5']ピチアゾリル4-イル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-メトキシベンズアミド

【0944】

【化328】



【0945】

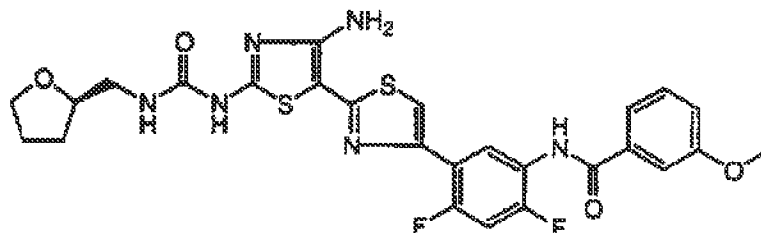
Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{24}F_2N_6O_4S_2 \cdot 0.5H_2O$ : C, 52.43; H, 4.23; N, 14.11; S, 10.77. Found: C, 52.55; H, 4.29; N, 14.44; S, 10.53. ESI MS ( $M-H^-$ ): 585.

【0946】

実施例O(24) : N-[5-(4'-アミノ-2'-{3-[(R)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル]-ウレイド}-[2,5']ピチアゾリル4-イル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-メトキシベンズアミド

【0947】

【化329】



## 【0948】

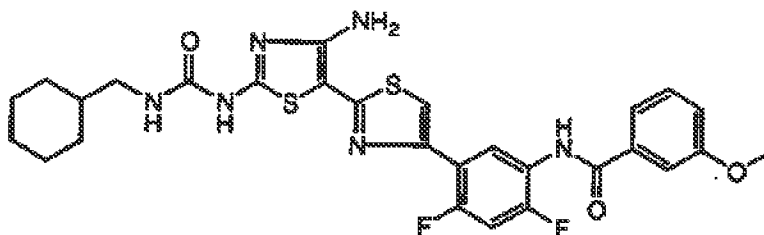
Anal. Calcd. for  $C_{26} F_2 N_6 O_4 S_2 \cdot 0.6 H_2 O$   
: C, 52.27; H, 4.25; N, 14.07; S, 10.73. Found  
: C, 52.29; H, 4.33; N, 14.33; S, 10.55. ESI  
MS ( $M-H^-$ ) : 585.

## 【0949】

実施例O(25) : N- {5- [4'-アミノ-2'-(3-シクロヘキシルメチルーウレイド)-[2,5']ピチアゾリル4-イル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-メトキシベンズアミド

## 【0950】

## 【化330】



## 【0951】

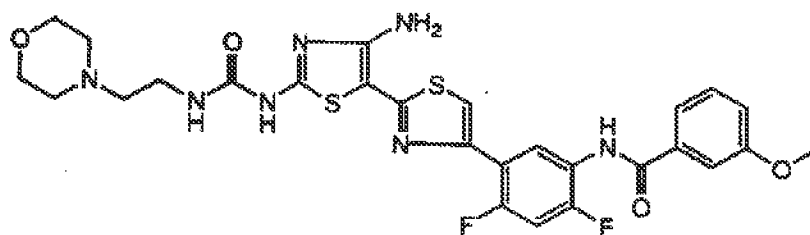
Anal. Calcd. for  $C_{28} H_{28} F_2 N_6 O_3 S_2 \cdot 0.5 H_2 O$   
: C, 55.34; H, 4.81; N, 13.83; S, 10.55. Found  
: C, 55.26; H, 4.78; N, 14.00; S, 10.56. MAL  
DIFTMS ( $MH^+$ ) : 599.1705, Found 621.1525.

## 【0952】

実施例O(26) : N-(5-{4'-アミノ-2'-[3-(2-モルホリン-4-イルエチル)-ウレイド]-[2,5']ピチアゾリル4-イル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミド

## 【0953】

## 【化331】



## 【0954】

Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{27}F_2N_7O_4S_2 \cdot 1.0H_2O$   
: C, 51.17; H, 4.61; N, 15.47; S, 10.12.

Found: C, 51.00; H, 4.39; N, 15.12; S, 9.75.

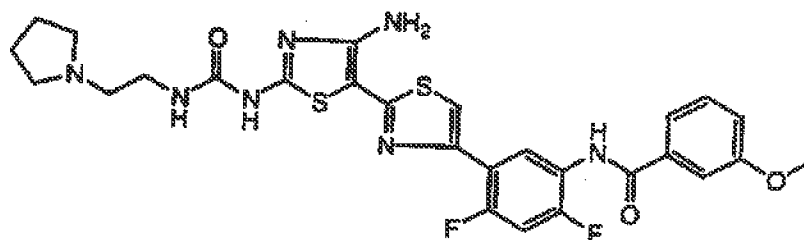
MALDI/TMS ( $MH^+$ ): 616.1607, Found 616.1597.

## 【0955】

実施例O(27): N-(5-{4'-アミノ-2'-[3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ウレイド]-[2,5']ピチアゾリル4-イル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミド

## 【0956】

## 【化332】



## 【0957】

Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{27}F_2N_7O_3S_2$ : C, 54.08; H, 4.54; N, 16.35; S, 10.69. Found: C, 53.

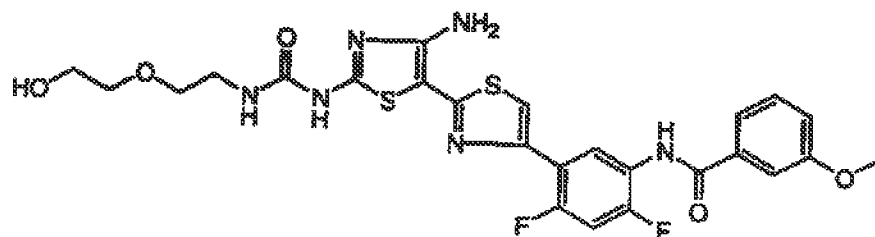
93; H, 4.66; N, 16.11; S, 10.51. MALDI/TMS ( $MH^+$ ): 600.1658, Found 600.1640.

## 【0958】

実施例O(28) : N-[5-(4'-アミノ-2'-{3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチル]-ウレイド}-[2,5']ピチアゾリル4-イル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-メトキシベンズアミド

## 【0959】

## 【化333】



## 【0960】

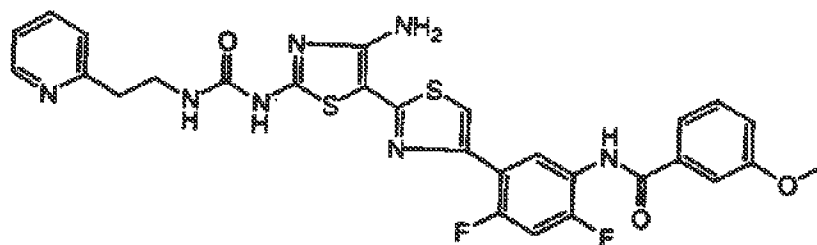
Anal. Calcd. for  $C_{25}H_{24}F_2N_6O_5S_2 \cdot 1.0H_2O$  : C, 49.33; H, 4.31; N, 13.81; S, 10.54. Found : C, 49.47; H, 4.08; N, 13.87; S, 10.49. MALDI-FTMS ( $MH^+$ ) : 591.1290, Found 591.1276.

## 【0961】

実施例O(29) : N-(5-{4'-アミノ-2'-[3-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-ウレイド]-[2,5']ピチアゾリル4-イル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミド

## 【0962】

## 【化334】



## 【0963】



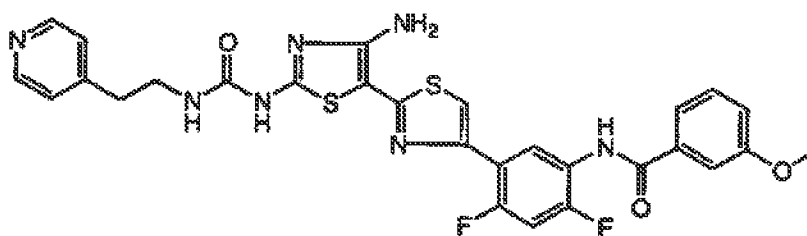
Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{23}F_2N_7O_3S_2 \cdot 1.8H_2O$   
: C, 52.54; H, 4.19; N, 15.32; S, 10.02. Found  
: C, 52.56; H, 4.07; N, 15.54; S, 10.03. MALD  
IFTMS ( $MH^+$ ) : 608.1345, Found 608.1346.

【0964】

実施例O(30) : N-(5-{4'-アミノ-2'-[3-(2-ピリジン-  
4-イル-エチル)-ウレイド]-[2,5']-ビチアゾリル4-イル}-2,  
4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミド

【0965】

【化335】



【0966】

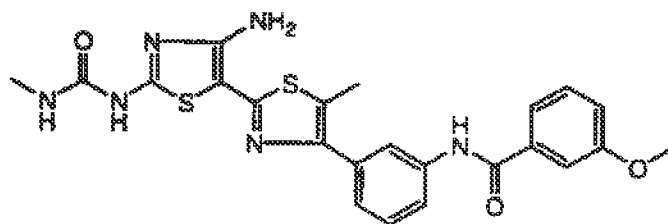
Anal. Calcd. for  $C_{28}H_{23}F_2N_7O_3S_2 \cdot 1.0H_2O$   
: C, 53.75; H, 4.03; N, 15.67; S, 10.25. Found  
: C, 53.32; H, 4.01; N, 15.50; S, 9.90. MALD  
IFTMS ( $MH^+$ ) : 608.1345, Found 608.1327.

【0967】

実施例O(31) : N-{3-[4'-アミノ-5-メチル-2'-(3-メチ  
ル-ウレイド)-[2,5']-ビチアゾリル4-イル]-フェニル}-3-メト  
キシベンズアミド

【0968】

【化336】



## 【0969】

3-アミノアセトフェンの代わりに1-アミノプロピオフェノンを用いたこと以外は実施例E(3)と同様にして、前駆体(N-[3-(2',4'-ジアミノ-5-メチルー[2,5']ピチアゾリル4-イル)-フェニル]-3-メトキシベンズアミド)から活性化カルバメート合成し、これより本実施例を調製した。

## 【0970】

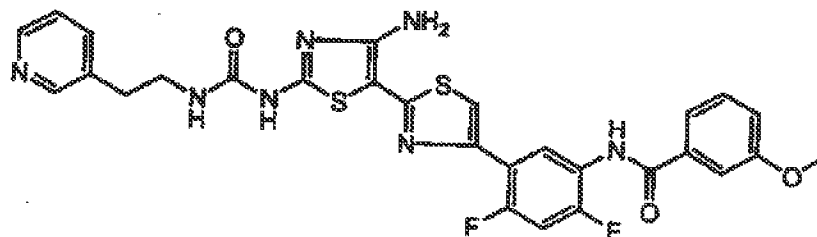
Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{22}N_6O_3S_2 \cdot 0.6H_2O : C, 54.66; H, 4.63; N, 16.63; S, 12.69$ . Found:  $C, 54.50; H, 4.48; N, 16.77; S, 12.70$ . ESIMS ( $MH^+$ ): 495.

## 【0971】

実施例O(32): N-(5-{4'-アミノ-2'-[3-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-ウレイド]-[2,5']ピチアゾリル4-イル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミド

## 【0972】

## 【化337】



## 【0973】

Anal. Calcd. for  $C_{28}H_{23}F_2N_7O_3S_2 \cdot 0.5H_2O$   
: C, 54.53; H, 3.92; N, 15.90; S, 10.40. Found:  
C, 54.35; H, 4.02; N, 16.05; S, 10.30. ESI  
MS ( $MH^+$ ): 608. 上記の実施例の化合物は、以下に示すようにして、  
その活性を調べた。

#### 【0974】

##### 生物学試験：酵素アッセイ

VEGF、FGF、その他の等の成長因子による細胞増殖刺激は、その各受容体のチロシンキナーゼの自己リン酸化の誘導に依存する。従って、その成長因子により誘導される細胞増殖を阻害するプロテインキナーゼインヒビターの能力は、受容体の自己リン酸化を阻害するその能力と直接関係している。化合物のプロテインキナーゼ阻害活性を測定するために、以下の構築物 (construct) を考案した。

#### 【0975】

アッセイのためのVEGF-R2構築物：この構築物は試験化合物のチロシンキナーゼ活性の阻害能力を決定した。68残基のキナーゼ挿入ドメインのうち、50の中央残基を欠失したヒト血管内皮細胞増殖因子受容体2 (VEGF-R2) の細胞質ゾルドメインの構築物 (VEGF-R2Δ50) を、バキュロウィルス／昆虫細胞系で発現した。VEGF-R2の全長1356残基のうち、VEGF-R2Δ50は、残基806-939及び990-1171を含み、野生株VEGF-R2に比べて、キナーゼ挿入ドメイン中に1箇所の点変異 (E990V) を含んでいた。精製した構築物の自己リン酸化は、4 μMの濃度の酵素を、3 mMのATP、40 mMのMgCl<sub>2</sub> 存在下、5 %グリセロール及び5 mMのDTTを含む100 mM HEPES, pH 7.5中、4℃で2時間インキュベーションすることにより行なった。自己リン酸化の後、この構築物は、野生株の自己リン酸化されたキナーゼドメイン構築物と本質的に同等の触媒活性を持つことが示された。Paraset al., Biochemistry, 37, 16788-16801 (1998) 参照。

#### 【0976】

アッセイのためのFGF-R1構築物：残基のナンバリング手順は、Mohammedi et al., Mol. Cell. Biol., 16, 977-989 (1996) に従い、ヒトFGF-R1の細胞内キナーゼドメインを、内部のメチオニン残基456から始まりグルタミン酸766までのバキュロウィルスベクター発現系を用いて発現した。さらに、構築物は、以下の3つのアミノ酸置換：L457V, C488A及びC584Sを有していた。

【0977】

アッセイのためのLCK構築物：N末端に以下の2アミノ酸置換：P233M及びC224Dが生じている、LCKチロシンキナーゼを、昆虫細胞で、アミノ酸残基223から、タンパクの最後である509残基までのN末端欠失として発現した。

アッセイのためのCHK-1構築物：C末端His標識全長ヒトCHK-1 (FL-CHK1) を、バキュロウィルス／昆虫細胞系を用いて発現した。これは、ヒトCHK1の476アミノ酸のC末端に6個のヒスチジン残基 (6×His末端 (tag)) を含むものであった。タンパク質は、従来のクロマトグラフィーの手法により行なった。

【0978】

アッセイのためのCDK2／サイクリンA構築物：CDK2は、発表された方法 (Rosenblatt et al., J. Mol. Biol., 230, 1317-1319 (1993)) を用いて、バキュロウィルス発現ベクターに感染した昆虫細胞から精製した。サイクリンAは、組換えサイクリンAの全長を発現するE. coli細胞から精製し、欠損サイクリンA構築物は、制限プロテオリシスにより作成し、以前に示されたようにして (Jeffery et al., Nature, 376, 313-320 (July 27, 1995)) 精製した。

【0979】

アッセイのためのCDK4／サイクリンD構築物：ヒトCDK4とサイクリンDの複合体、又は、サイクリンD1と、ヒトCDK4とグルタチオン-S-トランスフェラーゼの融合タンパク (GST-CDK4) の複合体を、従来の生化学的

クロマトグラフィーの手法を用いて、対応するバキュロウィルス発現ベクターに共感染した昆虫細胞から精製した。

#### 【0980】

アッセイのためのFAK構築物：ヒトFAKの触媒ドメイン（FAKcd409）を、バキュロウィルスベクター発現系を用いて発現した。発現した280アミノ酸ドメインは、メチオニン409からグルタミン酸689までの残基を含んでいた。Whithey, G. S. et al., DNA Cell Biol 9, 823-830, 1993から出版されている配列寄託番号13616と比較して、1箇所のアミノ酸置換（P410T）が存在していた。

#### 【0981】

##### VEGF-R2アッセイ

##### 連結分光光度的（FLVK-P）アッセイ

#### 【0982】

ホスホリル基の移動を伴うATPからADPの生産は、ホスホエノールピルビン酸（PEP）、及び、ピルビン酸キナーゼ（PK）と乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）を含む系を用いて、NADHの酸化と連結した。NADHの酸化は、Beckman DU650スペクトロフォトメーターを用いて、340nmの吸光度（ $\epsilon_{340} = 6.22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ ）の減少を追うことにより観測した。リン酸化したVEGF-R2Δ50（以下の表ではFLVK-Pと示した）のアッセイ条件は、以下の通りであった：1mM PEP；250μM NADH；50ユニットLDH/mL；20ユニットPK/mL；5mM DTT；5.1mMポリ（E<sub>4</sub>Y<sub>1</sub>）；1mM ATP；及び25mM MgCl<sub>2</sub>の200mM Hepes, pH7.5。リン酸化していないVEGF-R2Δ50（以下の表ではFLVKと示した）のアッセイ条件は、以下の通りであった：1mM PEP；250μM NADH；50ユニットLDH/mL；20ユニットPK/mL；5mM DTT；20mMポリ（E<sub>4</sub>Y<sub>1</sub>）；3mM ATP；及び60mM MgCl<sub>2</sub>及び2mM MnCl<sub>2</sub>を含む200mM Hepes, pH7.5。アッセイは、5～40nMの酵素で開始した。K<sub>i</sub>値は、様々な濃度の試験化合物存在下での酵素活性を測定することにより決定した。データは、Enz

ymeKinetic and Kaleidagraphソフトウェアを用いて分析した。

### 【0983】

#### ELISAアッセイ

ホスホガストリンの形成を、ビオチン化したガストリンペプチド（1-17）を基質として用いて、観測した。ビオチン化ホスホガストリンは、ストレプトアビジンでコートした96ウェルマイクロタイタープレートを用いて固定し、ホースラディッシュペルオキシダーゼ共役抗ホスホチロシン抗体を用いて検出した。ホースラディッシュペルオキシダーゼ活性は、2, 2'-3-アジノージー [3-エチルベンザチアゾリンスルホネート (6)] ジアンモニウム塩 (ABTS) を用いて観測した。典型的なアッセイ溶液は、2  $\mu$ M ビオチン化ガストリンペプチド；5 mM DTT；20  $\mu$ M ATP；26 mM  $MgCl_2$ ；及び2 mM  $MnCl_2$  の200 mM HEPES, pH 7.5を有していた。アッセイは、0.8 nMのリン酸化VEGF-R2Δ50で開始した。ホースラディッシュペルオキシダーゼ反応は、10 mM ABTSを用いてアッセイされた。ホースラディッシュペルオキシダーゼ反応は、酸 ( $H_2SO_4$ ) の添加により停止され、その後、405 nmの吸光度を測定した。Ki値は、様々な濃度の試験化合物存在下での酵素活性を測定することにより、決定した。データは、EnzymeKinetic and Kaleidagraphソフトウェアを用いて分析した。

### 【0984】

#### FGF-Rアッセイ

分光光度的アッセイを、以下に示す濃度変更以外は、上記VEGF-R2で述べた様にして行なった：FGF-R = 50 nM, ATP = 2 mM, 及び、ポリ (E4Y1) = 15 mM。

### 【0985】

#### LCKアッセイ

分光光度アッセイを、以下に示す濃度の変更以外は、上記VEGF-R2で述べた様にして行なった：LCK = 60 nM,  $MgCl_2$  = 0 mM, 及び、ポリ (E

4 Y 1) = 2 0 mM。

# 【0986】

## CHK-1 アッセイ

合成基質ペプチド Syntide-2 (PLARTLSVAGLPKK) へのホスホリル基の移動を伴う ATP からの ADP の生産は、ピルビン酸キナーゼ (PK) と乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) の作用により、ホスホエノールピルビン酸 (PEP) を用いて、NADH の酸化とカップリングさせた。NADH の酸化は、HP 8452 スペクトロフォトメーターを用いて、340 nm の吸光度 ( $\cdot 340 = 6.22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ ) の減少を追うことにより、観測した。典型的な反応溶液は、4 mM PEP; 0.15 mM NADH; LDH 28 ユニット/mL; PK 16 ユニット/mL; 3 mM DTT; 0.125 mM Syntide-2; 0.15 mM ATP; 及び 25 mM MgCl<sub>2</sub> の 50 mM TRIS, pH 7.5; 及び、400 mM NaCl を含んでいた。アッセイは、10 nM の FL-CHK1 を用いて開始した。K<sub>i</sub> 値は、様々な濃度の試験化合物の存在下で、初期酵素活性を測定することにより決定した。データは、Enzyme Kinetic and Kaleidagraph ソフトウェアを用いて分析した。

# 【0987】

## CDK2/サイクリンA及びCDK4/サイクリンDアッセイ

サイクリン依存キナーゼ活性は、酵素触媒された、時間依存性の放射能性リン酸の [<sup>32</sup>P] ATP からレチノブラストーマタンパクへの取り込みを定量することにより測定した。特記しない限りは、アッセイは、96 ウェルプレートの中で、総容量 50  $\mu$ L で、10 mM HEPES (N-[2-ヒドロキシエチル]ピペラジン-N'-[2-エタンスルホン酸]) (pH 7.4)、10 mM MgCl<sub>2</sub>、25  $\mu$ M アデノシントリホスフェート (ATP)、1 mg/mL オボアルブミン、5  $\mu$ g/mL ロイペプチン、1 mM ジチオトレイトール、10 mM  $\beta$ -グリセロホスフェート、0.1 mM バナジン酸ナトリウム、1 mM フッ化ナトリウム、2.5 mM エチレンジグリコール-ビス ( $\beta$ -アミノエチルエーテル)-N, N, N', N'-テトラ酢酸 (EGTA)、2% (v/v) ジメチルスル

ホキシド、及び、 $0.03-0.2 \mu\text{Ci}$  [ $^{32}\text{P}$ ] ATPの存在下で行なった。基質 ( $0.3-0.5 \mu\text{g}$ ) は、精製組換えレチノブラストーマタンパクフラグメント (Rb) ( $386-928$ 残基の天然 (native) レチノブラストーマタンパク質;  $62.3 \text{ kDa}$ 、大部分の  $106 \text{ kDa}$  のタンパク質中に見受けられるリン酸化部位と精製を簡単にするための6個のヒスチジン残基末端部を含む) であった。反応は、CDK2 ( $150 \text{ nM}$  のCDK2/サイクリンA複合体)、又は、CDK4 ( $50 \text{ nM}$  のCDK4/サイクリンD3複合体) で開始し、 $30^\circ\text{C}$  でインキュベーションし、20分後に、エチレンジアミンテトラ酢酸 (EDTA) を  $250 \text{ mM}$  になるように添加して停止した。リン酸化された基質は、次に、96ウェル濾過マニホールド (manifold) を用いてニトロセルロース膜上に保持し、取り込まれなかった放射活性は、 $0.85\%$  のリン酸で繰り返し洗浄して除去した。放射活性は、乾燥したニトロセルロース膜をホスホイメージャーに感光させて定量した。見かけの  $K_i$  値は、様々な化合物濃度の存在下で酵素活性を測定し、酵素の非存在下で測定したバックグラウンドの放射活性を差し引くことにより測定した。速度量論パラメーターは (ATPの  $k_{\text{cat}}$ 、 $K_m$ )、各酵素について、通常のアッセイ条件のもと、初速度のATP濃度への依存度を決定することにより測定した。データは、Kaleidagraph (Synergy Software) を用いて競合阻害の等式に当てはめ、又は、Kineticソフトウェア (BioKin, Ltd.) を用いて競合強結合阻害の等式に当てはめた。公知の阻害剤の、CDK4又はCDK2に対する  $K_i$  測定値は、報告されている  $\text{IC}_{50}$  値と一致していた。CDK4の比活性は、全長サイクリンD3又は欠失サイクリンD3構築物のどちらの複合体を形成していても同じであった; 選ばれた阻害剤に対して、どちらの複合体も非常に類似の  $K_i$  値を示した。

#### 【0988】

##### FAKアッセイ

FAK HTSは、LJL Biosystemsより提供されている蛍光分極アッセイを利用した。キナーゼ反応は、 $100 \text{ mM}$  HEPES pH7.5、 $10 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $1 \text{ mM}$  DTT、 $1 \text{ mM}$  ATP及び  $1 \text{ mg/ml}$  ポリ



G l u - T y r ( 4 : 1 ) を含んでいた。5 n M の F A K c d 4 0 9 の添加により、反応を開始した。E D T A の添加により反応を停止し、その後、L J L B i o s y s t e m s より提供されている蛍光標識ペプチド及び抗ホスホチロシン抗体を添加した。阻害の結果は、A n a l y s t ( L J L ) 検出器で読み取った。

#### 【0989】

##### HUVEC増殖アッセイ

本アッセイは、試験化合物による、ヒト臍帯血内皮細胞（“HUVEC”）成長因子刺激増殖の阻害能力を決定した。HUVEC細胞（3-4継代、C l o n e t i c s , C o r p . ）は、T 7 5 フラスコ内の、E G M 2 培地内で解凍した。新鮮なE G M 2 培地を24時間後フラスコに添加した。4、5日後、細胞を別の培地（10%ウシ胎児血清（F B S）、60  $\mu$  g / m L 内皮細胞増殖補助剤（E C G S）、及び、0.1 m g / m l ヘパリンを補充したF 1 2 K 培地）に暴露した。指数関数的に増殖したHUVEC細胞を、その後の実験に使用した。10,000-12,000のHUVEC細胞を、100  $\mu$  l の富培地（上述した）内で、96ウェルディッシュに植えた。細胞は、この培地中に24時間接着させた。培地を吸引除去し、105  $\mu$  l の貧培地（F 1 2 K + 1 % F B S）を各ウェルに添加した。24時間後、1% D M S O に溶解した試験剤の貧培地液、又は、この媒体のみを、15  $\mu$  l 各処理ウェルに添加した；最終D M S O 濃度は0.1%であった。1時間後、30  $\mu$  l のV E G F （30 n g / m l）の貧培地液を、未処理のコントロールを含むウェル以外、全てのウェルに添加した；最終V E G F 濃度は、6 n g / m l であった。細胞増殖は、72時間後に、細胞をM T T （P r o m e g a C o r p . ）に4時間暴露して、M T T 色素の減少により定量した。色素の減少は、停止溶液（P r o m e g a C o r p . ）を添加することにより停止し、96ウェル・スペクトロフォトメーター・プレートリーダーで595  $\lambda$  の波長を測定した。

#### 【0990】

I C <sub>50</sub> 値は、様々な濃度の試験剤に対する A <sup>595</sup> 応答をカーブフィッティングすることにより計算した；特に、0.5 l o g ずつ離れた7つの濃度を用い、

各濃度について3つの繰り返しウェルを用いた。化合物ライブラリープレートのスクリーニングには、1つ又は2つの濃度（各濃度につき1つのウェル）を用い、%阻害を以下の式で計算した：

【0991】

$$\% \text{阻害} = (\text{control} - \text{test}) / (\text{control} - \text{starvation})$$

【0992】

式中、

control = 試験化合物のない VEGF 存在下での A<sup>595</sup>

test = 試験化合物のある VEGF 存在下での A<sup>595</sup>

starvation = 試験化合物、VEGF 共に非存在下での A<sup>595</sup>

【0993】

ガン細胞増殖 (MV522) アッセイ

プロテインキナーゼインヒビターがガン治療の治療上有用であるかどうかを決定するため、増殖異常の媒介に含まれている増殖因子に応答した細胞増殖を阻害するインヒビターの能力を立証することは、重要である。ガン細胞内での細胞増殖の評価の方法は、HUVEC細胞の評価に使用した方法と類似であった。2,000の肺ガン細胞 (MV522ライン、American Tissue Cultural Collectionより取得) を、増殖培地 (2mMグルタミン及び10%FBSを補充したRPMI1640培地) に植えた。細胞は、試験剤及び／又は媒体を添加する1日前に接着させた。細胞を、HUVECアッセイに用いたのと同じ試験薬剤で同時に処理した。細胞増殖は、試験薬剤に暴露した72時間後、MTT色素の減少により定量した。アッセイにかかる全時間は、HUVECアッセイでは5日であるのに対し、4日であったが、これは、MV522細胞は貧培地に暴露していないためであった。

新生児ラットにおける網膜管成長の生体内アッセイ

ラットにおける網膜管成長は、出生後1日～出生後14日 (P1-P14) に生じる。このプロセスは、VEGF活性に依存する (J. Stone, et al, J. Neurosci., 15, 4738 (1995))。過去の研究よ

り、VEGFが早期管成長の間の網膜管の生存因子としても作用することが実証されていた(Alon, et al., Nat. Med., 1, 1024 (1995))。VEGF活性を生体内で阻害する特定化合物の能力を評価する為に、平均分子量400ダルトンのポリエチレングリコール50%、及び、300mMスクロース脱イオン水溶液50%の好適な賦形剤中に化合物を処方した。典型的に、2マイクロリットル( $\mu$ l)の薬剤溶液を、出生後8日又は9日の子ラットの目の中硝子液へ注入した。硝子液内注入6日後、動物を殺して、他の目組織がないように網膜を解剖した。そして、単離した網膜に対し、特に内皮細胞を染色する組織染色プロトコルを行い(Lutty and McLeod, Arch. Ophthalmol., 110, 267 (1992))、組織サンプル内の血管新生の範囲を明らかにした。個々の網膜を、スライドガラス上に平らにおいて、血管新生の範囲を試験して測定した。有効化合物は網膜血管新生のさらなる成長を阻害し、網膜内の最も大きい血管以外の全ての退縮を誘導した。血管退縮の量は、生体内投与後の化合物の相対強度を評価するのに使用された。血管退縮は、+1を約25%以下と判断される検出可能な退縮、+2を約25-75%と判断される退縮、+3を網膜がほぼ全体(約75%以上)減縮したと判断されるとする、+1~+3の主観的スケールで等級付けした。成長モデルにおいて、実施例B(30)の化合物は、初期薬剤濃度5mg/ml、投薬量2 $\mu$ lで付与した場合、+2(++)と等級付けられた時、日付して試験した化合物で最も効果的なものの1つであった。

#### 【0994】

##### 早熟児網膜症の新生児ラットにおける網膜管成長の生体内アッセイ

VEGF依存性網膜血管新生の第2のモデルは、この種の化合物を評価する為に使用された。このモデル(Penn et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36, 2063, (1995))において、子ラット(n=16)を、酸素濃度を制御するコンピューター制御室中にその母と一緒に置いた。動物を、24時間、50%酸素濃度に触れさせて、続いて24時間、10%酸素濃度に触れさせた。この高酸素、続いて低酸素の交互サイクルを7回繰り返した後、動物を部屋の空气中へ移した(生後14日)。部屋の

空气中へ移し、化合物を網膜内注入して投与し、そして動物を6日後殺した（生後20日）。そして、成長モデルで詳述したように、網膜を単離して、染色して、積み上げてアッセイした。有効性も成長モデルで記載したように等級付けした。実施例D（74）は、このモデル（++）中、日付して試験された最も有効な化合物であった。

さまざまなアッセイを使用した化合物の試験結果を以下の表中にまとめた。その中、表記“% @”は言及した濃度での阻害%を示し、“N I”は阻害無しであることを示す。

【0995】

【表1】

表1

実施例	FLVK-P K <sub>i</sub> (nM)	FLVK K <sub>i</sub> (nM)	LCK K <sub>i</sub> (nM)	CHK-1 K <sub>i</sub> (nM)	FGF-R K <sub>i</sub> (nM)	CDK2 K <sub>i</sub> (nM)	CDK4 K <sub>i</sub> (nM)	HUVEC IC <sub>50</sub> (nM)	MV522 IC <sub>50</sub> (μM)
A(36)	31% @ 0.05								
A(37)	22% @ 5								
A(38)	7% @ 0.05								
A(39)	74% @ 1								
A(40)	51% @ 1								
A(41)	70% @ 1								
A(42)	7.3								
A(43)	68% @ 1								
A(44)	82% @ 1								
A(45)	9.7								
A(46)	74% @ 1								

【0996】

【表2】

A(47)	7.9	—					260	>10
A(48)	3.1						350	>10
A(49)	49% @ 1							
A(50)	8.9						>700	>10
A(51)	38% @ 1							
A(52)	75% @ 1							
A(53)	24						370	>10
A(54)	1% @ 1							
A(55)	14% @ 1							
A(56)	84							
A(57)	6.7							
A(58)	65% @ 1 μM							
A(59)	NI @ 5							
A(60)	11% @ 5							
B(2)	16.5						>700	3.65
C(1)	300*							
D(1)	46							
D(10)	56*							
D(11)	1.9							
D(12)	2	2.6					160	>10
D(13)	120*							
D(14)	120*							
D(15)	240*							
D(16)	11.8							
D(17)	33% @ 5							
D(18)	55% @ 5							
D(19)	38% @ 5							
D(2)	98							
D(20)	3.7						990	>10
D(21)	60*						200	>10
D(22)	89*							
D(23)	150						130	>10
D(24)	1.8	2					110	>10
D(25)	1						745	>10
D(26)	38% @ 5 μM							
D(27)	1.8						82	>10
D(28)	6							
D(29)	1.4						32	>10
D(3)	63						>700	>10
D(30)	2.9						48	>10
D(31)	4.8							
D(32)	3.9						59	>10
D(33)	3.8	3.6					120	>10
D(34)	0.85						89	9
D(35)	1.8						42	>10
D(36)	2						43	>10

【0997】

【表3】

D(37)	3.4	2					150	>10
D(38)	0.93						40	>10
D(39)	1.4						62	>10
D(4)	7.6*						240	>10
D(40)	1.1	1.4					39	>10
D(41)	1.9						37	>10
D(42)	0.34	0.77					53	>10
D(43)	2.9						241	>10
D(44)	5.4	2.1					373	>10
D(45)	43% @ 1 μM						235	0.65
D(46)	17.1						123	>10
D(47)	1.1	0.34					13	>10
D(48)	4.1						40	>10
D(49)	1.6						15	>10
D(5)	63*							
D(50)	1.4						17	>10
D(51)	32*	0.62					40	>10
D(52)	27% @ 50							
D(53)	2.5							
D(54)	6.3							
D(55)	6.3							
D(56)	0.81							
D(57)	18							
D(6)	38% @ 5; 25*							
D(7)	120*							
D(8)	29*							
D(9)	47*							
E(2)	390	38						
F(1)	0.91	1.4					29	
F(2)	3.9	4.7					86	
F(3)	80							
F(4)	33% @ 50							
F(5)	31% @ 50							
F(6)	34% @ 50							
F(7)	114							
F(8)	1.9						22	
F(9)	7.8	9.6	12% at 1 μM				21	>10

注：\* = 分光光度計分析より、むしろELISAで測定

【0998】

【表4】

表 2

実施例	FLVK-P K <sub>i</sub> (μM)	LCK K <sub>i</sub> (μM)	CHK-1 K <sub>i</sub> (μM)	FGF-R K <sub>i</sub> (μM)	CDK2 K <sub>i</sub> (μM)	CDK4 K <sub>i</sub> (μM)	HUVEC IC <sub>50</sub> (μM)	MV522 IC <sub>50</sub> (μM)
A(1)	1.4*		NI @ 20			4.6		
A(10)	0.028			45% @ 5	13.4	9.1		
A(11)	NI @ 1000				NI @ 100	33% @ 100		
A(12)	0.034			190	6.7	2.7		
A(13)	0.81*		11% @ 5					
A(14)	1.9*				3.1	7.0		
A(15)	25*				2.7	7.8		
A(16)	0.022*				0.22	0.98		
A(17)	0.003	21% @ 1		2.4	2.1	29	>1.0	>10
A(18)				38% @ 5				
A(19)	0.004		0.39					
A(2)	2.9*				1.8	7.3		
A(20)	0.007	24% @ 5		420	0.71	66	0.58	0.49
A(21)	8.8*				8.2	45		
A(22)	0.021		54% @ 5					
A(23)	0.039	34% @ 5		47% @ 5				
A(24)	5.5*				3.4	64% @ 10		
A(25)	0.10*		0.29					
A(26)	0.014			52% @ 5			>1.0	7.5
A(27)	38% @ 100 *				3.2	31		
A(28)	131*				13	24		
A(29)	0.078	10% @ 5			6.4	13	>1	>10
A(3)	64*				2.5	8.4		
A(30)	0.11				4.8	22		
A(31)	31% @ 5							
A(32)	21% @ 5							
A(33)	22% @ 5							
A(34)	43% @							

【表5】

	5						
A(35)	390*						
A(4)					57% @ 10	42% @ 10	
A(5)					27% @ 10	30% @ 10	
A(6)					36% @ 10	54% @ 10	
A(61)	24% @ 1				2.7		
A(62)					0.53	4.4	
A(63)					2.0	20	
A(64)					0.52		
A(65)					0.15	2.1	
A(66)					1.1 NI @ 1		
A(67)	0.11				0.015	0.67	
A(68)					0.13	4.5	
A(69)					4	7.2	
A(7)					25% @ 10	28% @ 10	
A(70)					NI @ 100	NI @ 100	
A(71)					29	190	
A(72)					0.16	48% @ 5μM	
A(73)					36% @ 100μM	NI @ 100 μM	
A(8)	0.058*				0.80	0.42	
A(9)	1.9*				29% @ 100	NI @ 100	
B(3)	NI @ 300						
B(4)	0.2						
G(9)							
C(2)	49% @ 1						
C(3)					2.7	4.6	
D(2)	98						
D(3)	0.063						
E(4)					8.8	21	
G(1)	57*					50	
G(2)	18% @ 100*					5.7	
G(3)	13% @ 20*					6.2	
G(4)	42% @ 300*		NI @ 100			11.4	
G(5)	NI @ 1000*						



【1000】

【表6】

G(6)	NI @ 300 $\mu$ M	---				100		
G(7)	1.6*				21% @ 10	NI @ 10		
G(8)					18	31% @ 100		
H(1)	3.6*				0.65	3.8		
H(2)					10.4	11		
H(3)	6.1*				8.8	1.7		
H(4)					2.6	2.1		
H(5)					29% @ 100	NI @ 100		
H(6)					0.2	1.2		
I(1)	>100						61	
I(10)	15% @ 5							
I(11)	0.53							
I(12)	71% @ 20							
I(13)	1.25*							
I(14)	1.17*							
I(15)	73*							
I(16)	178*							
I(17)	35*							
I(18)	2.7*							
I(19)	34*							
I(20)	46% @ 100 $\mu$ M							
I(2)	NI @ 600*					NI @ 100		
I(3)	40% @ 300*					NI @ 100		
I(4)	NI @ 100*					NI @ 100		
I(5)	0.77*		NI @ 40			47% @ 100		
I(6)	0.1		NI @ 40	22				
I(7)	5.2*							
I(8)	12% @ 5							
I(9)	0.083							
J(1)	64*					NI @ 100		
J(2)	53*					29% @ 100		
K(1)	0.006	42% @ 1			0.62	6.7	0.95	5.4
L(1)	NI @ 1000*							

【表7】

L(3)	NI @ 300 $\mu$ M							
L(2)	NI @ 300*							
M(1)					NI @ 100	NI @ 100		

注：\* =分光光度計分析より、むしろELISAで測定

【1002】

【表8】

表3

実施例	FLVK-P K <sub>i</sub> (nM)	FLVK K <sub>i</sub> (nM)	LOK K <sub>i</sub> (nM) (% inh @ 1 $\mu$ M)	CHK1 K <sub>i</sub> (nM)	FGF-P K <sub>i</sub> (nM) (% inh @ 1 $\mu$ M)	CDK2 K <sub>i</sub> (nM)	CDK4 K <sub>i</sub> (nM)	HUVEC IC <sub>50</sub> (nM)	MV522 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
D(67)		遅い 結合	1		13			4.1	>10
D(70)	91% @ 50 nM	3.5	61		59			5.4	>10
B(9)		0.36	91		78				
B(34)		88% @ 50 nM							
B(8)		0.1							
B(27)		0.3							
B(10)		0.13							
B(11)		0.7							
B(30)		0.085							
B(29)		0.9							
B(28)		3							
B(32)		1.8							
B(31)		5.1							
B(33)		82%							
B(26)		2.8							
O(31)		0.23							

【1003】

【表9】

N(1)	24% @ 1 $\mu$ M			NI @ 25 $\mu$ M		2700			
N(2)						120	1300		
N(3)						100	1100		
N(4)						58	480		
D(66)		1	15		55			4.2	>10
O4	87% @ 50 nM	0.19	3		9			0.64	
O(10)		94						6.7	
O(3)		0.57							
O(2)		0.33	7		28			0.58, 1.9	
O(1)		0.28							
O(5)		0.22							
O(6)		0.15							
O(7)		0.16						5.2	
O(8)		0.21							
O(9)		0.42						4.3	
O(11)		0.45						14	
O(14)		遅い 結合	0		10			16	
O(24)		22% @ 50 nM							
O(23)		29% @ 50 nM							
O(22)		1.5							
O(21)	61% @ 50 nM	1.1							
O(20)		遅い 結合							
O(19)		遅い 結合							
O(18)		遅い 結合							
O(17)		遅い 結合							

【1004】

【表10】

O(16)		11% @ 50 nM							
O(15)		0.5	2		28				
O(13)		遅い 結合						140	
O(30)		39% @ 50 nM							
O(29)		遅い 結合							
O(32)		遅い 結合							
O(28)		0.29							
O(27)		1.7							
O(26)		1.4							
O(25)		28% @ 50 nM							
D(65)		1	9.3 91		37			4.3	2.1
D(73)		1.2	41		56			6	4.45
D(72)		0.9	35	NI	49	NI	NI	4.7	>10
D(74)	91% @ 50 nM	遅い 結合	92		61			5.2	2.9/13
B(36)		0.56	72		23				
B(35)		0.26	34		39				
B(7)		61% @ 50 nM							
D(63)		51% @ 50 nM						>10000	
D(64)		1.4	3.2 9.4		84			10-100	2
D(75)		遅い 結合	1.1 97		64			7.8	0.75/2.0
D(76)		2.7						>1000	
F(10)		0.14	42		47			8.5	0.27/ 0.74
B(14)	13% @ 50 nM	0.76	10		46			11	>10
B(12)		1.6	29		52			15	3.6
D(69)		0.5	79		78			15	2.3

【表11】

F(11)		0.26 $\mu$ m	15		25			12	9.6/>10
B(16)		3% @ 50 nM							
B(18)		0.9	NI		8%			10	1.9
B(20)		80%							
O(12)		0.19	21		33			45	4.4
F(13)		0.25	29		25			16	
F(14)		0.36						150	
F(12)		2.2						>300	
B(6)		0.61						56	
D(61)		遅い 結合	4		9			165	>10
D(77)		2.6							
D(78)	9% @ 1 $\mu$ M								
D(59)		2.8	44		54			>100	3.1
D(60)		1.4	11		10			>100	
D(68)		0.69						>100	
D(71)		4.1							
D(58)		1.4	29		23			>100	>10
B(17)		3.4						63	1.3
B(23)		1.7							
B(24)		2.1							
B(21)		10% @ 50 nM							
B(22)		54% @ 50 nM						>1000	
B(19)		36% @ 50 nM							
B(25)		29							
B(39)		6.3						>100	

【表12】

B(40)	31% @ 1 $\mu$ M	—							
B(41)		0% @ 50 nM							
B(42)		12% @ 50 nM							
B(43)		11% @ 50 nM							
B(37)		36% @ 50 nM						>1000	
B(38)		13% @ 50 nM						>700	
C(8)		21% @ 50 nM						>700	
C(7)		17						300	
B(13)		13						300	
B(15)		1.7						100	
C(5)		15% @ 50 nM							
D(62)		20% @ 50 nM						500	
C(6)		33						300	
C(9)		8						300	
C(4)		3% @ 50 nM							
B(5)		2.3							
F(15)		5% @ 50 nM							
F(16)						480	35% @ 5 $\mu$ M		

【1007】

CHK1高処理量スクリーニングの結果を表4に示した。

【1008】

【表13】



表 4

実施例	20 $\mu$ Mでの 阻害%
A4	-10.2
A4	17.9
A5	-16.1

【1009】

【表14】

A5	25.3
A6	-10.2
A6	25.4
A7	-16.6
A7	19.3
A8	-6.2
A8	57.4
H3	16.9
H3	10.3
H4	0.9
H2	-1.7
A16	35.4
A21	-7.2
H5	13.4
A70	3.8
G8	-4
G8	-4.8
G8	-3
G8	-3
C3	-3.7
C3	2.9
C3	-3.7
C3	-3.7
A69	4.8
A69	2.7
A69	3.8
A69	3.8
A63	3.8
A63	5.4
A63	9.8
A64	1.1
A64	7.2
A64	8.3
A66	3.6
A66	6.6
A66	9.1
A68	-0.7
A68	-4.4
A68	6.1
A62	7.4
A62	12.2
H6	17.4
H6	15.2
H6	6.5
A67	15.3

【表15】

A67	6.9
A67	4.2
A65	3.2
A65	2.5
A65	8.2
E4	5
E4	6.4
B5	10.7
B5	1
B5	9.7
F16	4.3
F16	7.6
A73	14.3
A73	14.4
A73	7.3
N3	5.2
N3	2
N3	5.8
J2	16
J1	20.8
I3	20.1
I4	19.4
I2	16.1
I5	3.3
I6	9.6
A24	13.3
I7	4.1
I7	-3.1
I12	5.3
I12	-0.6
A1	36.6
A1	49.8
A2	2.6
A2	7.6
A3	2.8
A3	-1.9
A15	-4.1
A15	-1.2
I13	11.3
I14	11.9
I15	-1.5
I15	14.8
I19	-1.3
I19	-2.7
I16	13.7

【1011】

【表16】

A28	0.4
A28	9.3
I(20)	-9.4
I(20)	6.5
A27	-5.5
A27	2
J18	12
A9	-8.2
A9	4.9
A10	-5.9
A10	36.2
A11	-7
A11	12.2
A12	-7
A12	24.7
A17	10.8
A17	41.4
A23	-7.2
A23	4.2
C1	12.4
A18	60.8
D2	0.8
D2	-5
D3	8.6
D3	6.7
A20	62.7
D4	9.3
D5	1.3
D5	-5.3
D6	6.1
D6	18.6
A13	5
A19	78.5
D7	10.1
D7	14.3
D8	6.6
D8	-5.7
D9	3.7
D9	4.3
D10	4
D10	-1.5
D12	11
D13	5.5
D13	0.8
D14	12.3

【表17】

D14	0~
D15	8.9
D15	1.2
D16	4.1
A22	7.5
A25	19.7
A26	42.5
D17	5.3
D17	19
D18	6.4
D18	12.1
D19	9
D19	4.2
D20	13.4
A31	2.5
I10	16.1
I9	6.9
I11	-5.7
A32	-3.8
A33	9.6
A33	-3.8
A34	4.6
A34	-3.4
A35	9.9
A35	-2.1
D21	-0.7
D22	1.8
D23	2.9
D24	5.4
K1	34.1
B4	6.7
A29	7.1
D25	-8.7
D26	44.7
A30	3.4
A36	2.8
A37	16
D27	5.1
D27	12.2
D28	6.7
D28	26.9
D29	4.3
D29	19
D30	4.2
D30	16.4

【1013】

【表18】

D31	0.8
D31	8.8
D32	1.7
D32	13.8
A38	9.1
A38	9.8
A39	2.2
A40	1
A41	3.8
A53	4
A56	-2.9
A58	-7.2
A55	0.1
A52	2
A42	-0.1
A43	-3
A44	-7.1
A45	-1
A46	0.9
A57	-6.1
A48	1.3
D33	-0.3
D34	-0.3
D35	4.5
D36	2.5
D37	4.2
D38	8.4
D39	-1.4
D40	17.7
D41	12.6
F9	15.3
A49	14.1
D42	1.8
A50	30.1
B2	5.9
D44	0
D45	2.4
D46	3.9
D47	1
D48	8.5
D49	4.9
D50	5.6
D51	3.8
D52	25.9
B40	8



【表19】

D78	9.4
F2	3.5
F1	3.4
F4	10.3
F5	10.5
F6	8.4
D53	5.1
F8	55.8
F8	21.1
F8	3.4
F8	1.8
F8	1.9
D56	6.5
F7	7.3
D55	7.3
D11	13.3
B5	4.3
C4	16.9
D72	5.1
D73	5.3
D63	7.4
B12	3.1
C7	35.6
D64	6.4
D65	4.9
B13	3
C8	12.4
D66	3.8
D67	5.6
D58	4
D58	-1.7
D58	0.1
C9	8.6
C9	6.5
C9	15.1
D60	6.7
D60	-4.1
D60	3.7
D68	10.2
D68	7
D68	14.1
F12	10.3
F12	6.3
F12	13.2
B41	8.6

【1015】

【表20】

B41	7.3
B41	12.9
C5	4.7
C5	2
C5	3.7
F13	9
F13	11.3
F13	12.9
B14	8
B14	1.5
B14	2.8
C9	14.8
C9	5.5
C9	16.5
F14	14
F14	10.2
F14	18.1
B15	9
B15	4.1
B15	9.1
B6	4.6
B6	-2.1
B6	-1.3
C6	24.5
C6	5.4
C6	4.4
D74	11.3
D74	3.1
D74	14.3
D75	9.3
D75	4.9
D75	18.8
B42	4.7
B42	0.4
B42	9.5
B43	8.1
B43	2.8
B43	11.8
B16	82.8
B16	78.9
B16	55.4
B16	38.6
B16	29.1
B16	77.5
B16	82

【表21】

O3	17.1
O3	24.5
B21	4.5
B21	20.6
B35	4.4
B35	14.1
B36	6.2
B36	15.1
B25	3
B25	10.3
B26	7.5
B26	13.3
B27	-1.4
B27	1.3

【1017】

F A K高処理量スクリーニングの結果を表5に示した。

【1018】

【表22】

表5

HTS デルフィア分析における 10 $\mu$ M化合物でのFAK阻害	
実施例	FAKの阻害%
A4	6
A5	10
A6	0
A7	2
A8	17
H3	19
H4	6
H2	18
A16	36
A21	26
H5	42
H5	17
H5	3
H5	3
A70	11
J2	-7
J1	-4
I3	3
I4	-5
I2	-6

【1019】

【表23】

I5	-2
I6	12
A24	7
I7	-1
I12	-3
A1	5
A2	8
A3	-9
A15	0
I15	3
I19	57
I19	7
I19	5
A28	4
I20	-2
A27	2
A9	4
A10	-4
A11	15
A12	8
A17	-2
A23	4
C1	-2
A18	29
D1	-3
D2	26
D3	20
A20	20
D4	17
D5	7
D6	23
A13	12
A19	37
D7	23
D8	8
D9	22
D10	4
D12	29
D13	12
D14	23
D15	17
D16	17
A22	13
A25	57
A25	90

【表24】

A25	88
A25	88
A26	17
D17	24
D18	14
D19	7
D20	25
A31	27
I 8	12
I 8	12
I 9	26
I 11	-18
A32	-3
A33	-17
A34	-13
A35	-10
D21	-1
D22	2
D23	-12
D24	-4
K1	17
B4	49
B4	36
B4	11
B4	46
B4	32
A29	-8
D25	6
D26	51
D26	19
A30	-16
A36	-6
A37	-2
A38	83
A38	23
A38	12
A39	-10
A40	-6
A41	97
A41	18
A41	12
A53	-10
A56	-7
A58	-9
A55	59

【1021】

【表25】

A55	- 11
A55	16
A52	9
A42	-15
A43	-19
A44	-15
A45	-13
A46	-14
A57	-18
A48	-2
D33	-7
D34	-9
D35	-19
D36	1
D37	-6
D38	-14
D39	-21
D40	-6
D41	-19
F9	-13
A49	-13
D42	-5
A50	-14
B2	-17
D44	-9
D45	-9
D46	-14
D47	-19

【1022】

【表26】



実施例	%阻害
A4	-7
A4	-10
A5	-8
A5	-10
A6	-15
A6	-16
A7	-10
A7	-9
A8	-12

【1023】

【表27】

A8	-14
H3	-11
H3	-9
H4	-2
H4	1
H2	0
H2	5
A16	94
A16	96
A21	4
A21	-1
H5	4
H5	2
A70	-11
A70	2
G8	-16
G8	-30
C3	-19
C3	0
A69	40
A69	15
A63	-6
A63	-24
A63	-22
A63	-23
A64	-20
A64	-34
A66	-38
A66	-39
A68	-18
A68	-18

【表28】

A62	7
A62	6
H6	-13
H6	-30
A67	-29
A67	-33
A65	-31
A65	-39
E4	9
E4	17
B5	-4
B5	-13
F16	-13
F16	-16
A73	-23
A73	-30
N3	-12
N3	-17
J2	-2
J2	-10
J1	-8
J1	-13
I3	4
I3	-5
I4	11
I4	-1
I2	19
I2	6
I5	6
I5	0
I6	6

【1025】

【表29】

I 6	J 5
A24	-4
A24	-13
B3	30
B3	26
I 7	9
I 7	19
I 12	-7
I 12	-7
A1	-4
A1	82
A2	-9
A2	5
A3	-9
A3	3
A15	-9
A15	-7
I 13	-2
I 13	-7
I 14	-24
I 14	-23
I 15	-7
I 15	-11
I 19	-5
I 19	4
I 16	-3
I 16	-1
A28	-14
A28	-8
I20	9
I20	7

【1026】

【表30】

A27	-14
A27	-11
J18	3
J18	-8
A9	-6
A9	-5
A10	-2
A10	-5
A11	-8
A11	-10
A12	-16
A12	-16
A17	33
A17	9
A23	-5
A23	-6
C1	8
C1	11
A18	25
A18	32
D1	2
D1	13
D2	-3
D2	7
D3	-4
D3	0
A20	46
A20	56
D4	-3
D4	-5
D5	-1

【表31】

D5	47
D6	-2
D6	-3
A13	7
A13	27
A19	76
A19	86
D7	-6
D7	-1
D8	-5
D8	12
D9	-8
D9	-10
D10	-5
D10	5
D12	-7
D12	-10
D13	-8
D13	-1
D14	-9
D14	-10
D15	-3
D15	-6
D16	-2
D16	4
A22	35
A22	38
A25	60
A25	47
A26	72
A26	72

【1028】

【表32】

D17	-40
D17	-10
D18	-6
D18	-9
D19	-4
D19	-10
D20	-6
D20	-10
A31	-6
A31	-7
I10	8
I10	-1
I8	9
I8	-1
I9	45
I9	35
I11	30
I11	25
A32	8
A32	11
A33	2
A33	4
A34	-3
A34	-8
A35	-5
A35	-9
D21	0
D21	10
D22	-6
D22	24
D23	-6

【1029】

【表33】

D23	-1
D24	-4
D24	-7
K1	92
K1	96
B4	56
B4	43
A29	-6
A29	-11
D25	-9
D25	1
D26	-2
D26	0
A30	-3
A30	9
A36	-11
A36	-15
A37	34
A37	37
D27	79
D27	86
D28	-15
D28	-7
D29	-2
D29	-9
D30	-24
D30	-18
D31	-11
D31	0
D32	-20
D32	-13

【1030】

【表34】



H3	-6
H3	-9
A39	2
A39	7
A40	-6
A40	-6
A41	-6
A41	-9
A53	-8
A53	-10
A56	8
A56	3
A58	6
A58	0
A55	-3
A55	-7
A52	1
A52	-6
A42	-1
A42	-8
A43	6
A43	-2
A44	-5
A44	-10
A45	-4
A45	-6
A46	-2
A46	-9
A57	2
A57	-7
A48	-8

【1031】

【表35】

A48	-6
D33	-3
D33	-7
D34	-1
D34	-5
D35	8
D35	4
D36	19
D36	6
D37	-5
D37	-8
D38	2
D38	-7
D39	22
D39	8
D40	-2
D40	-10
D41	0
D41	-7
F9	24
F9	14
A49	-7
A49	-10
D42	1
D42	-10
A50	8
A50	2
B2	13
B2	2
D44	58
D44	56

【1032】

【表36】

D45	17
D45	10
D46	27
D46	19
D47	51
D47	46
D48	22
D48	24
D49	75
D50	42
D50	44
D51	16
D52	-26
D52	-13
B40	-26
B40	-29
D78	-22
D78	-15
F2	-18
F2	-15
F1	19
F1	25
F4	-10
F4	-15
F5	-16
F5	-10
F6	-14
F6	1
D53	-15
D53	-2
F8	81

【表37】

F8	82
D56	73
D56	71
F7	-2
F7	-21
D55	-14
D55	-35
D11	-25
D11	-41
B5	34
B5	33
C4	-5
C4	9
D72	65
D72	69
D73	69
D73	73
D63	-130
D63	-126
B12	43
B12	44
C7	55
C7	57
D64	92
D64	93
D65	94
D65	93
B13	30
B13	36
C8	33
C8	35

【1034】

【表38】

D66	79
D67	73
D67	75
D58	-14
D58	-12
C9	-19
C9	-16
C60	-11
C60	-9
C68	-8
C68	-7
F12	-9
F12	-14
B41	-28
B41	-26
C5	-6
C5	-11
F13	54
F13	56
B14	-11
B14	-17
C9	19
C9	18
F14	2
F14	-2
B15	5
B15	-2
B6	11
B6	10
C6	19
C6	11

【1035】

【表39】

D74	96
D74	94
D75	92
D75	91
B42	-7
B42	-11
B43	-16
B43	-17
O3	31
O3	42
B21	-3
B21	2
B35	96
B36	91
B36	93
B25	-6
B25	0
B26	76
B27	91
B27	94

## 【1036】

表A-Dにおける組み合わせ例示物の合成プロトコール

4つのライブラリー構築ブロック、2-(4-アミノスルホニルフェニル)アミノ、4-アミノチアゾール-5-カルボチオアミド、2-(4-ジメチルアミノフェニル)アミノ、4-アミノチアゾール-5-カルボチオアミド、2-(3,4,5-トリメトキシアミノスルホニルフェニル)アミノ、4-アミノチアゾール-5-カルボチオアミド、及び、2-(4-イソプロピルフェニル)アミノ、4-アミノチアゾール-5-カルボチオアミドを、上記実施例Aのステップ(i)及び(i i)と同様の方法で合成した。

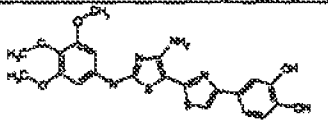
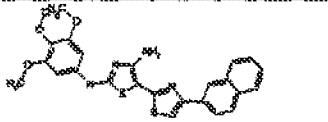
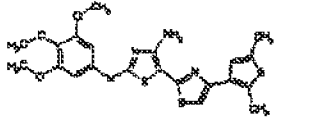
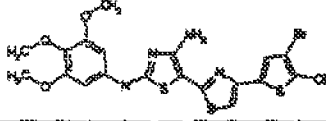
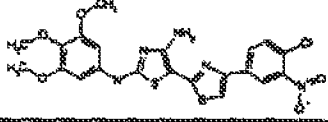
表A-Dの化合物全てを：該当する上記4つのカルボチオアミドの10%DMF

／メタノール・ストック溶液を、96ディープウェル・プレート中に分散して、各ウェルに5  $\mu$ molの物質が含まれるようにした。そして、5  $\mu$ molの63  $\alpha$ -ハイドロケトンを各プレートの個々のウェルに添加した。反応後、プレートを室温で16時間攪拌して、約10mgのメリーフィールド(Merrifield)樹脂及び約10mgのN-(2-メルカプトエチル)アミノメチルポリスチレン樹脂を各ウェルに添加した。反応プレートを、さらに2時間攪拌した。反応混合液を濾過して、各反応の濾液を、96ウェルプレート中に個々に回収した。化合物を溶媒除去して得た。

【1037】

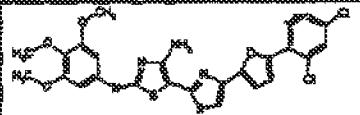
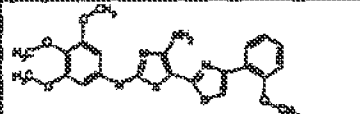
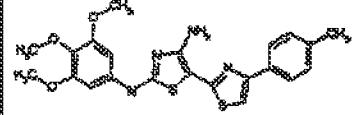
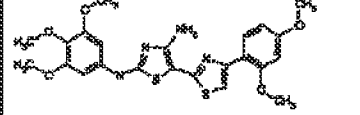
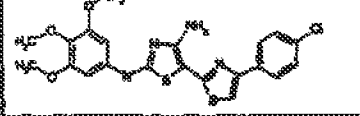
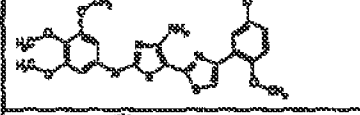
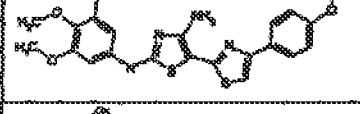
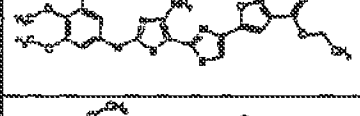
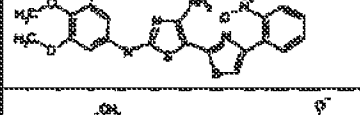
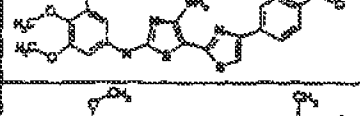
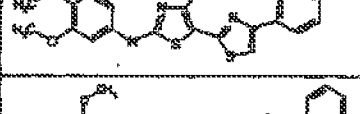
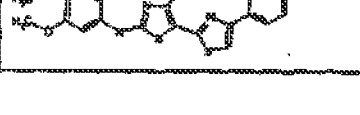
【表40】

表A

実施例	VEGF <sup>a</sup>	CHK1 <sup>b</sup>	CDK2 <sup>c</sup>	CDK4 <sup>d</sup>
	34	47.7	-10.3	65.4
	3	9.2	11.6	-1
	57	46.3	7.3	33.1
	26	32	-0.2	18.3
	24	49.5	-4.8	35.1

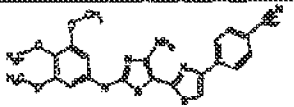
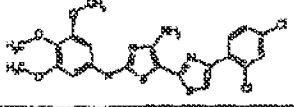
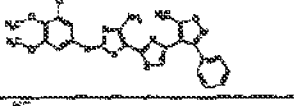
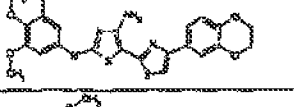
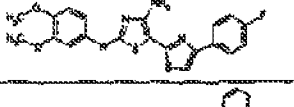
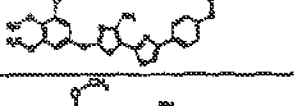

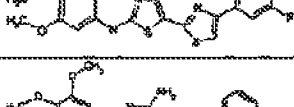

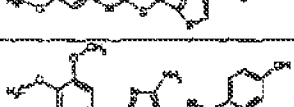
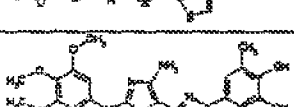

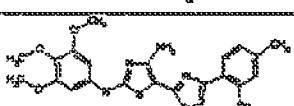

【1038】

【表41】

	38	23	12.4	31.3
	-2	20	-3.5	-5.1
	19	3.7	-2.1	1.9
	-5	9.9	4.9	-19.9
	18	11.2	0.1	-6.9
	3	6.1	12.2	17
	41	15.3	-13	3
	27	2.7	23.2	-4
	25	36.6	1.9	11.6
	-8	15.2	-14.4	-5.6
	3	11.7	-4.4	-17.8
	-2	16.7	20.4	-4.7

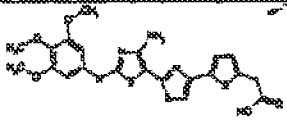
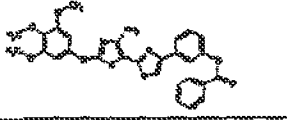
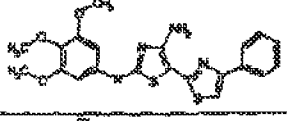
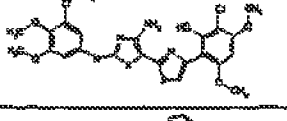
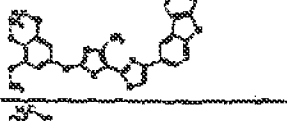
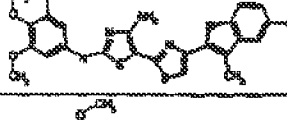
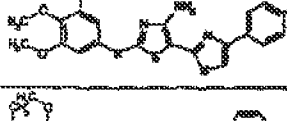
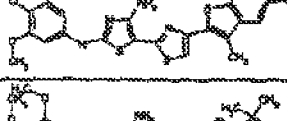
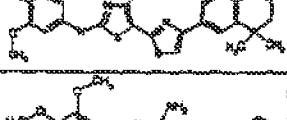
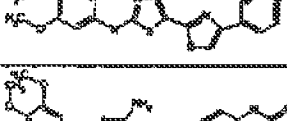
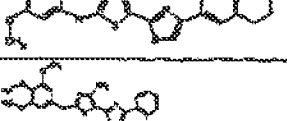




【表42】

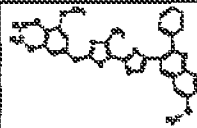
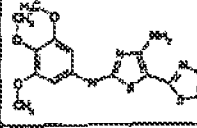
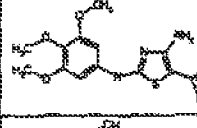
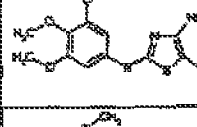
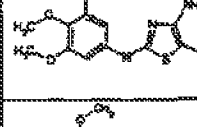
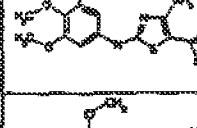

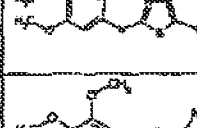
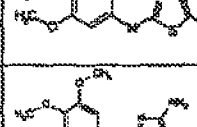
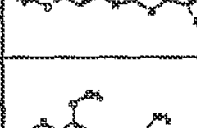
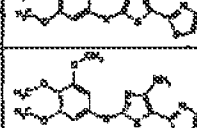
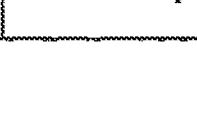
	18	10.3	15.6	-0.3
	32	31.3	3.8	23.7
	26	17.9	13.6	19.5
	22	32.9	5.4	-16
	53	48.3	35	32.3
	-4	22.3	14.6	2.2
	53	31.3	14.3	24.5
	26	16.5	-5	-27.6
	-6	8.8	6.6	-14.9
	1	12.1	7.3	-31.7
	66	48.3	3	17.5
	38	27.9	28.4	7.8
	50	48.8	10.3	32.3
	47	12	1.2	-7.3

【1040】

【表43】

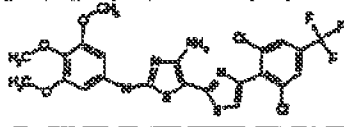
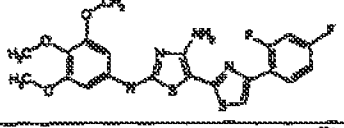
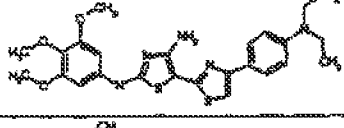
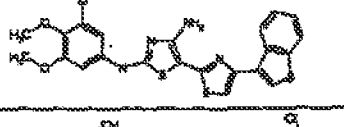
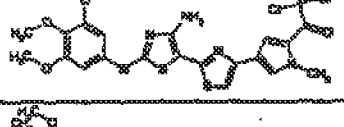
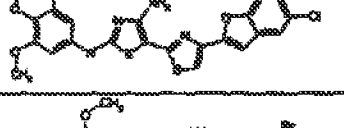
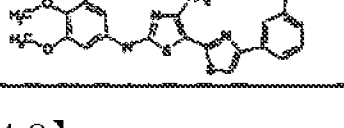
	59	41.9	26.7	26.4
	22	23.9	-12.3	-14.7
	23	21.1	-0.2	-40.1
	49	56	11.8	35.4
	34	34.1	19	13.7
	56	48.7	7.3	37.1
	38	29.4	1.7	11.7
	52	38.1	12	31
	17	22.4	4.2	-3.4
	-1	8.5	13.9	-17.7
	20	31.9	-7.8	-14.6
	37	0.5	4.6	-21.1
	-3	10.4	13.8	-9

【表44】

	11	21.6	-2.7	20.2
	16	4.7	23.1	-24
	-11	25.3	5.3	-0.1
	46	14.1	-1	-18.7
	34	21.2	-0.4	-48.1
	35	41.4	4.4	22.8
	51	48.3	19.8	50.6
	14	2.7	11.2	-19.9
	27	30.9	-7.5	8.2
	-3	0.9	17.5	-10.4
	-13	8.9	11.3	-34.4
	50	-7.4	1.6	-8.4

【1042】

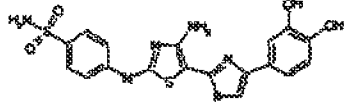

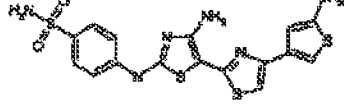
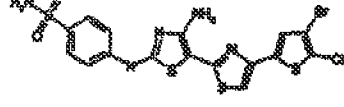
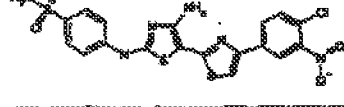
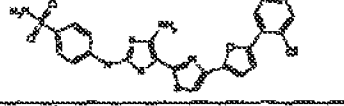
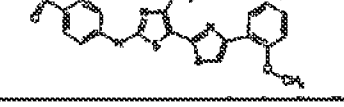
【表45】

	26	26.2	-6	4.7
	60	32.5	-12.1	28.7
	-5	1.3	6.3	-4.5
	41	13.2	9.1	11.5
	15	6.4	3.9	29.3
	3	25.4	-6	-6.5
	19	13.5	15.6	-10.5

【1043】

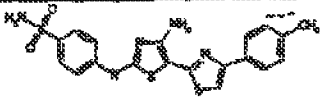
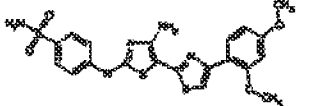

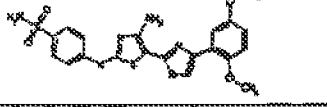
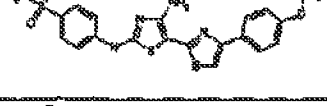
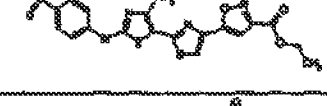
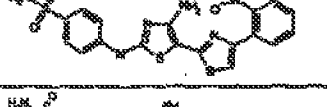
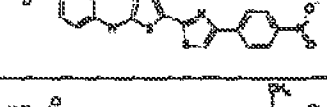
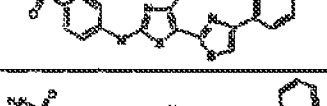
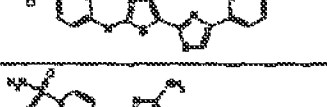
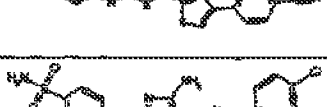

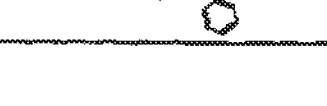
【表46】

表B

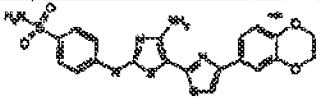
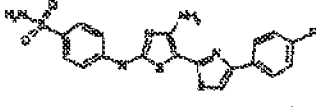
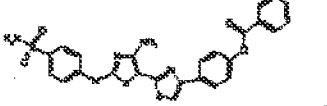
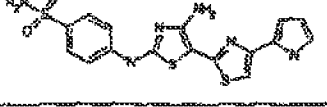

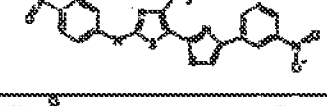
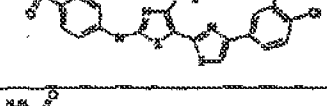
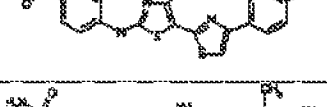
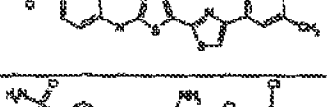

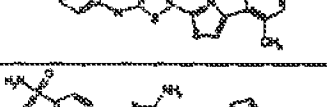

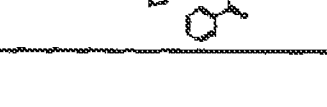
実施例	VEGF <sup>a</sup>	CHK1 <sup>b</sup>	CDK2 <sup>c</sup>	CDK4 <sup>d</sup>
	49	28.5	55.9	57.2
	12	7.8	25.5	-8.9
	34	26.6	68.2	59.6
	6	7.9	60.5	56.4
	-2	13.1	17.6	-28.2
	-2	3.3	21.4	25
	21	18.7	18.9	16

【1044】

【表47】

	33	-2.1	20.5	-9.6
	3	-3.9	12.5	-1.2
	27	4.4	18.5	10.9
	8	-2.3	28.4	41.2
	48	6.9	10.7	9.3
	3	1.1	29.8	-13
	47	25.6	55.4	57.8
	3	11	27.7	-16.3
	2	15.9	8.3	-28
	3	12.3	11.2	-11.3
	13	3.7	13.3	16.3
	32	14.7	63	79.2
	-2	2.9	-4.5	-3.9

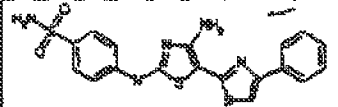
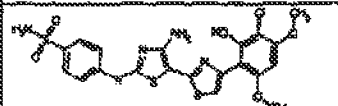

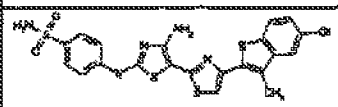
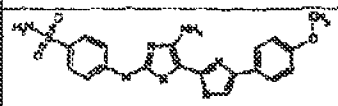
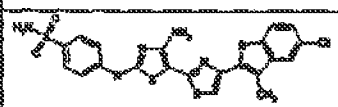
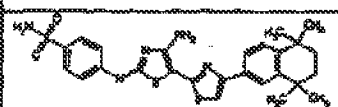
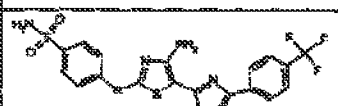
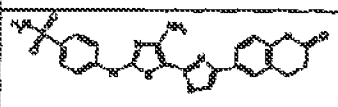
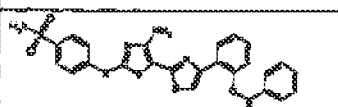
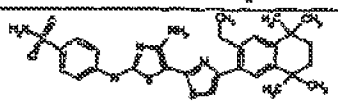

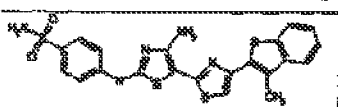
【表48】

	29	20.1	21.4	31.8
	43	33.7	74.7	61.2
	8	4.4	20.7	-27
	13	13.6	14.6	39.7
	38	17.5	12.4	-5.3
	30	10.8	17.8	-28.6
	9	11.7	1.3	-3.1
	56	18.7	57.9	51.3
	25	13.4	40.7	46
	11	19.8	66.8	58
	50	0.2	19.6	-13.5
	11	11.3	51.6	65
	43	6.8	37.2	-1.9

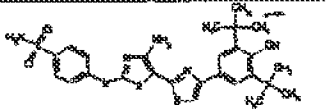
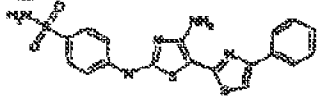
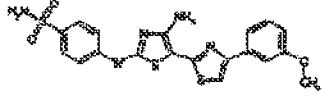
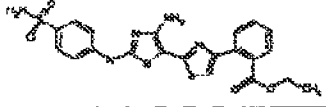
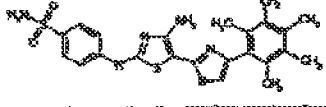
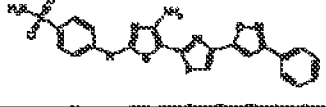
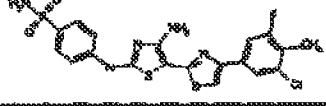
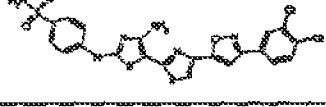
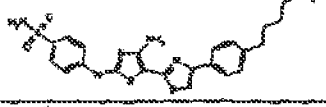
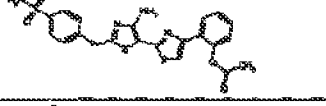
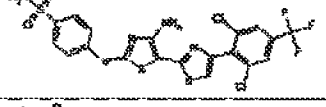
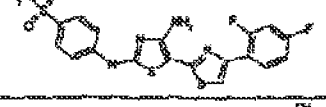
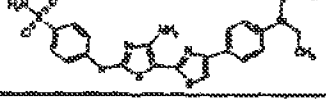


【1046】

【表49】

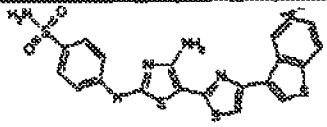
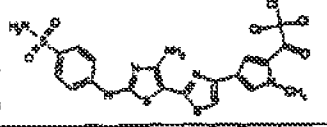
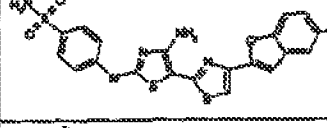
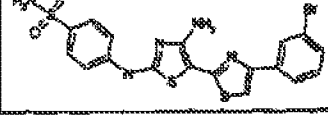
	23	11.2	8.2	-33.4
	29	25.6	69.5	62.5
	18	18.3	45.7	57.5
	23	28.4	67	59.9
	11	10.7	54.2	40.9
	19	9.7	56	70.6
	-2	13.1	35.9	31.8
	2	4.2	4.5	-3.6
	7	15.3	56.6	42.2
	9	-1.6	29	2.3
	-2	1.3	14.1	-3.5
	3	9.7	61.4	53.4
	3	5.6	9.2	-0.3

【表50】

	-9	17.5	25	17
	34	12.3	60.8	43.3
	23	15.2	5.9	-4.2
	9	11.4	52.6	53.3
	33	29	77.2	64.1
	-1	-1.2	12	-0.5
	5	21.1	68	75
	-5	0.5	16.1	-31.3
	-13	10.8	-9.9	-7.2
	33	-7.3	25.4	-4.8
	9	21.7	53.9	58
	40	21.6	74.1	58.2
	10	6.1	34.8	29.3

【1048】

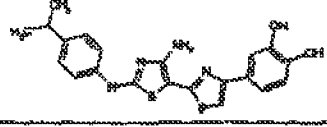
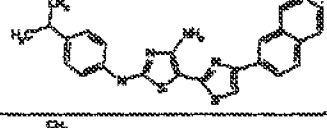
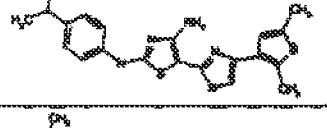
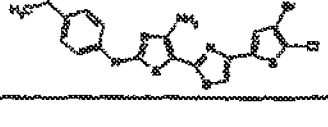
【表51】

	10	0.4	48.9	44.1
	-4	3.3	23.2	14
	-4	13.6	16.6	-15
	15	16.4	17.6	-0.3

【1049】

【表52】

表C

实施例	VEGF <sup>a</sup>	CHK1 <sup>b</sup>	CDK2 <sup>c</sup>	CDK4 <sup>d</sup>
	28	31.6	23.8	62.7
	-2	10.7	17.2	51.2
	50	27.4	17.5	76.5
	25	9.2	26	84.7

【1050】

【表53】

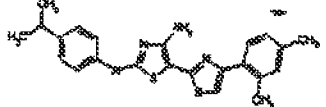
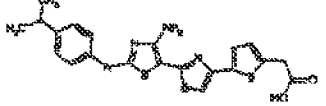
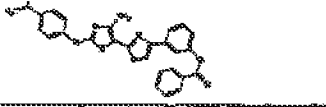
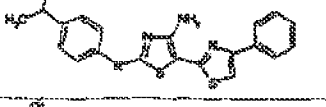
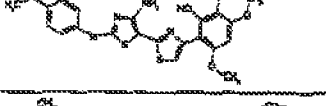
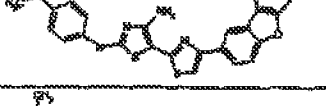
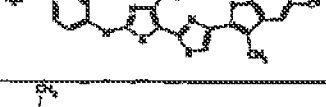
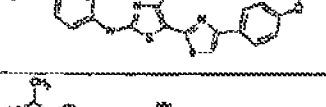
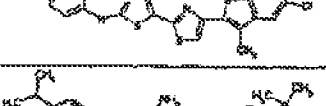

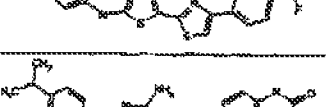
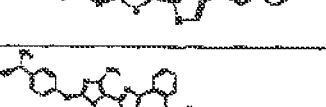
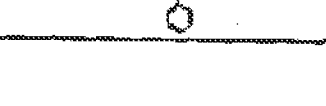
	7	23.5	14.2	71.5
	3	-7.9	15.1	49.7
	-13	15.6	6.3	53.3
	-2	0.8	14.2	55.9
	-10	1.8	-22.6	38.2
	-2	-0.2	10.8	53.1
	12	-5.2	12.2	79.4
	19	4.7	27.8	60.9
	9	-5.7	15	28.7
	16	32.2	17.7	63
	-4	6	17.8	35.6
	-7	9	11.7	9.1
	-9	3.2	9.6	0.7

【表54】

	7	7.1	5.9	58.4
	23	21.4	25.7	81.4
	5	-0.9	11.1	49.8
	14	23.8	22	50.6
	48	39.8	16.1	80.7
	-4	7.5	7.3	45.9
	22	17.6	19	53.3
	5	10.9	21.2	39.5
	-2	7.2	24.7	35.3
	-4	0.3	10.4	-7.9
	49	25	10.5	77
	45	6.1	14.1	74.6
	30	19.3	12.5	72.7

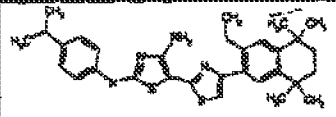
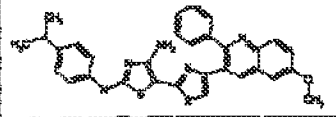
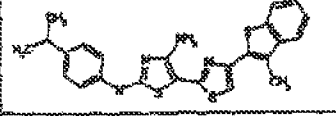
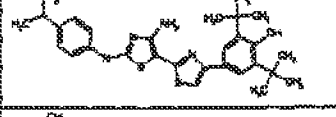
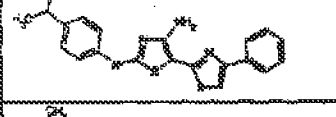
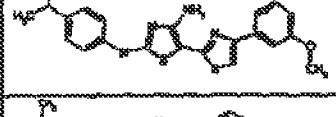
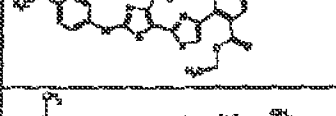
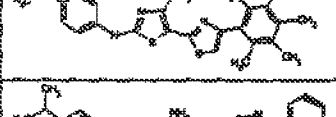
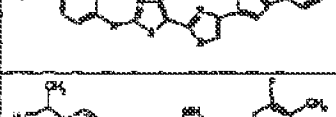
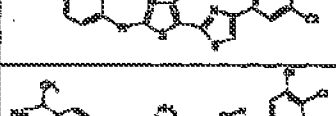
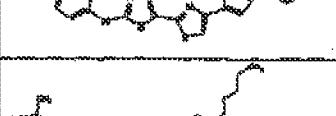
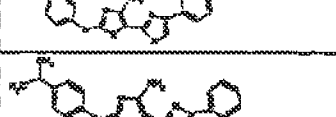
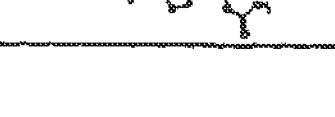
【1052】

【表55】

	14	-2.5	23.3	50
	33	13	21.8	61.8
	5	8.8	21.7	48
	-4	4	23.3	-42.5
	51	38.9	31.8	72.8
	39	18.9	-4.3	75.5
	47	32.3	38.6	79.6
	12	14.2	38.3	79
	42	17.8	31	79.9
	19	11.6	5.2	74.4
	-4	3.7	8.7	48.3
	21	20.9	29.1	59.5
	7	-4.2	4.8	56.1

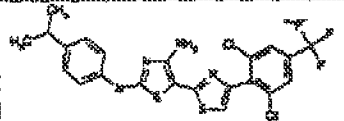
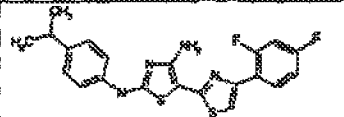
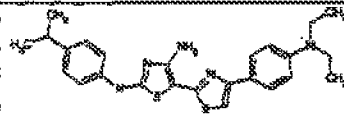
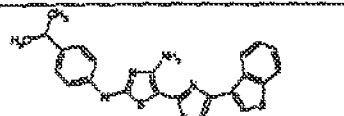

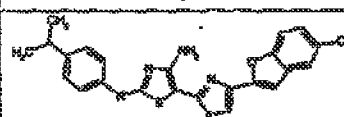
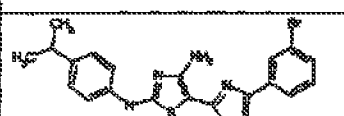


【表56】

	13	6.5	6.2	61.4
	15	14.1	26	85.1
	5	-4.7	4	2.4
	6	7.9	20.9	46.8
	22	0.2	18.5	59.4
	10	3.8	16	49.3
	26	26	29.2	81.6
	59	34.9	39.9	84.7
	13	-4.7	2.4	50.4
	18	22.8	28.2	88.6
	5	-9	18.5	-26.5
	14	0.7	3.6	10.3
	14	-12.8	6.6	44.3

【1054】

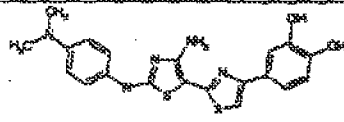
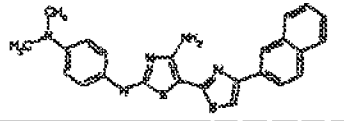
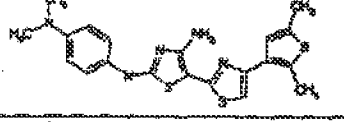
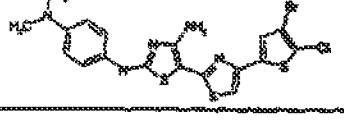
【表57】

	31	14.8	26	86.2
	46	19.7	30.6	91.5
	9	-5.3	12.2	73
	25	-4.3	9.3	72
	-3	0.7	10.1	37.8
	-11	3.4	17	33.2
	5	12	14.6	48.1

【1055】

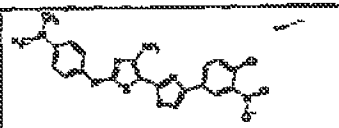
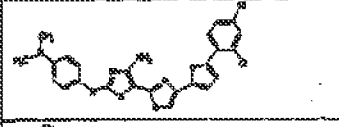
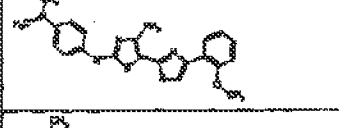
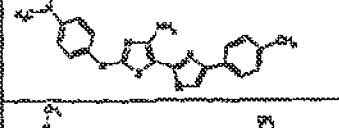
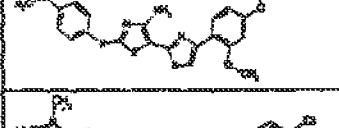
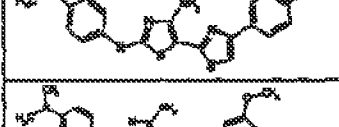
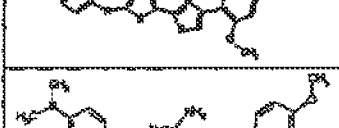
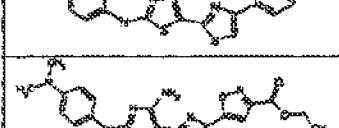
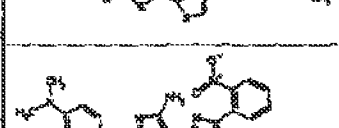
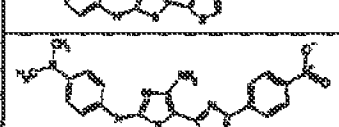
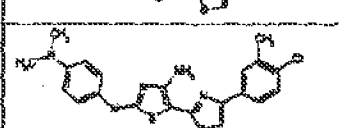
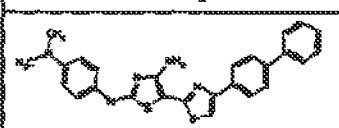

【表58】

表D

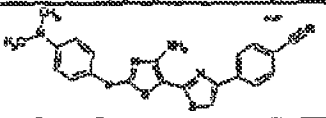
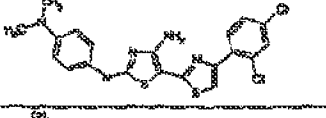
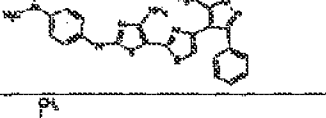
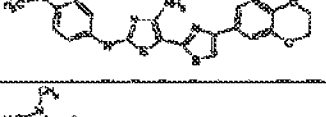
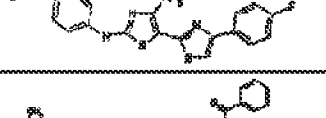
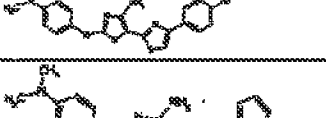
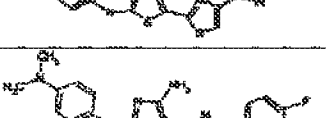
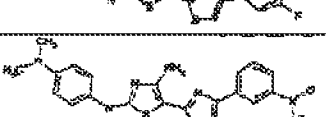
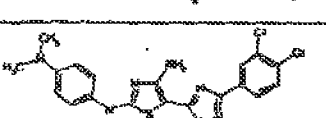
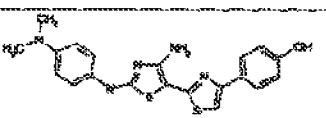
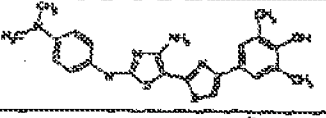
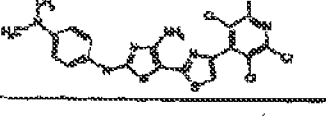

実施例	VEGF <sup>a</sup>	CHK1 <sup>b</sup>	CDK2 <sup>c</sup>	CDK4 <sup>d</sup>
	34	46.5	16.8	53
	5	19.6	26.9	45.5
	32	43.9	24	64.1
	18	22.8	17.6	69.1

【1056】

【表59】

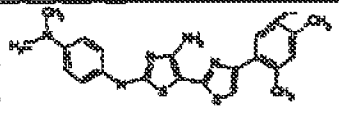
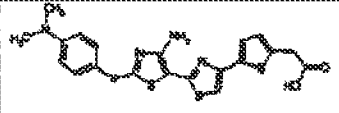
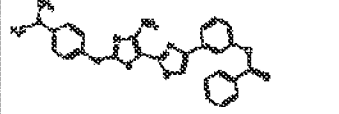
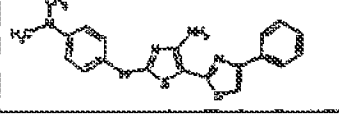
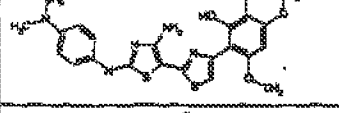
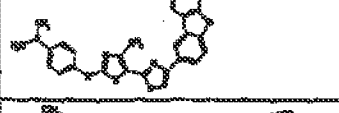
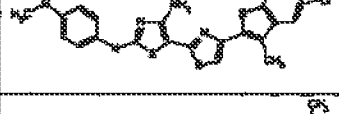
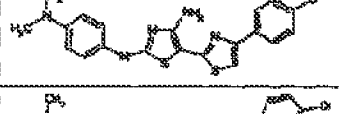
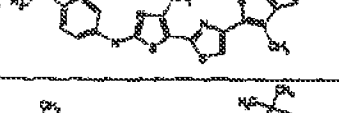
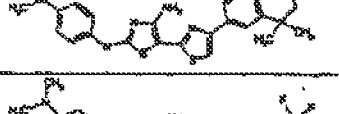
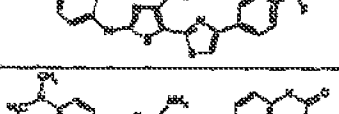
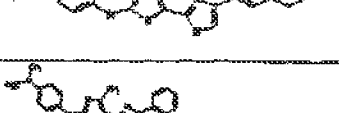
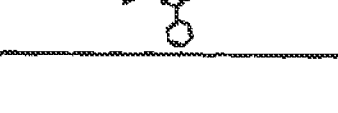
	-2	16	4.1	59.8
	5	-7.6	17.7	35.6
	0	14.8	-6.4	8.7
	16	15.2	17.7	61.6
	1	3.1	6.7	35.4
	10	2.5	11.2	36.5
	13	14.1	15.6	68.7
	13	2.7	6.1	19.1
	9	-4.5	13.4	33.7
	17	39.5	8.3	46.2
	8	17.8	22.1	50.4
	2	16.6	11.7	15.2
	-12	5	14.5	-12.6

【表60】

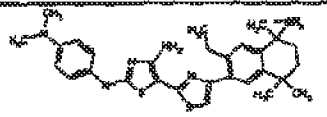

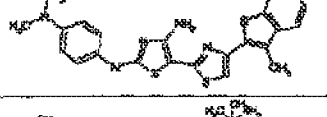
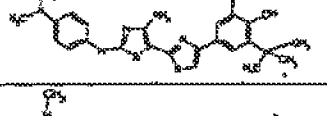
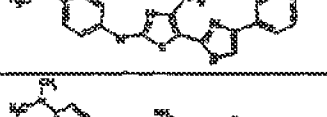
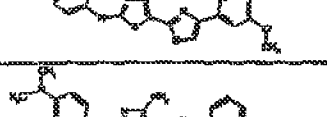
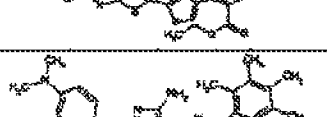

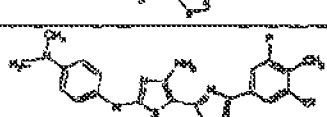
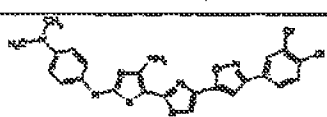
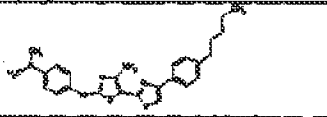
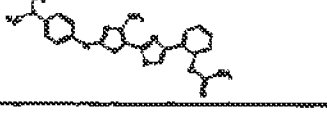

	11	8.2	14.3	36.4
	19	26.9	17.3	76.1
	25	8.1	8.3	59.8
	16	40.8	5	56.5
	41	41.7	34.8	56
	-4	5.5	8.7	49.4
	28	32.5	31.7	63.6
	8	4.2	3.3	8.1
	6	13.8	17.1	27
	0	5.1	9.2	-6.5
	46	47.1	26.6	66.8
	24	27.2	29.8	52.4
	35	41.4	33.3	64.4

【1058】

【表61】

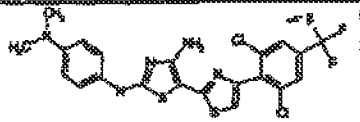
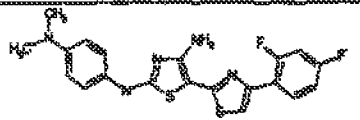
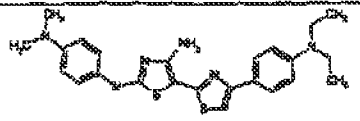
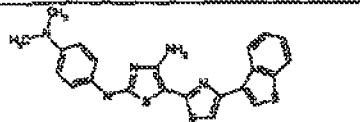
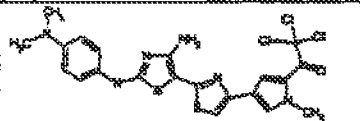
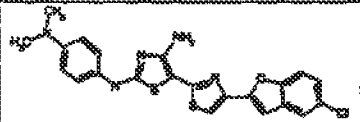
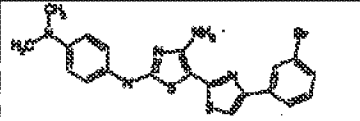
	21	-0.9	16.1	23.3
	28	38.1	6.3	69.4
	16	23.3	0.6	57.5
	17	13.1	17.2	-48.3
	36	41.1	24.1	69.3
	27	29.3	38.3	63.5
	31	41.9	17.1	64.3
	23	34.8	29.8	83
	29	26.8	37.3	65.1
	18	32.9	3.1	74.4
	5	13.1	33.4	60.3
	20	32.7	-2.5	43.7
	23	9.8	27.1	48.5

【表62】

	17	16.8	20.5	70.9
	14	26	24.6	81.8
	26	3.2	23.3	12.1
	6	37.1	18.3	73.2
	30	17.5	19.7	65.1
	10	7.8	16.3	-20.3
	25	36.5	19.8	45.9
	33	37	33.9	62.7
	5	0.8	24	29.6
	9	27	8.2	76.5
	1	-2.8	12.6	-17.5
	-8	9.5	-6	36.2
	24	-4.6	27.8	48.5

【1060】

【表63】

	26	37.5	29.1	82.6
	34	25.2	20.3	64.3
	16	17.4	14.6	57.8
	22	12.6	23.5	57.7
	3	5.2	36.7	45.2
	3	7.6	16.9	29.6
	17	14.2	29	30.1
a. 20 $\mu$ Mでの阻害%				
b. 20 $\mu$ Mでの阻害%				
c. 1.0 $\mu$ Mでの阻害%				
d. 1.0 $\mu$ Mでの阻害%				

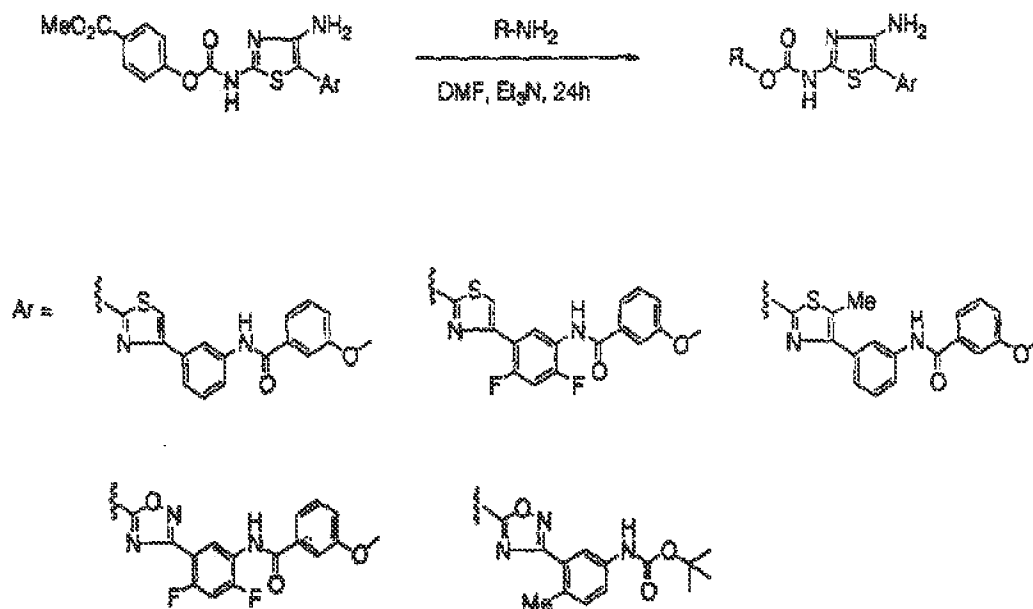
## 【1061】

尿素官能化チアゾール誘導体合成のための組み合わせ手順及びH U V E C増殖阻害

## 【1062】

## 【化338】





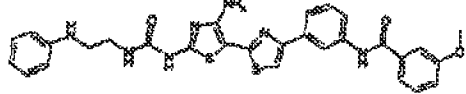
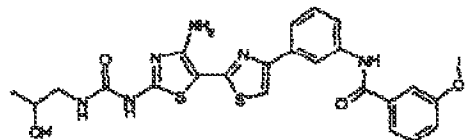
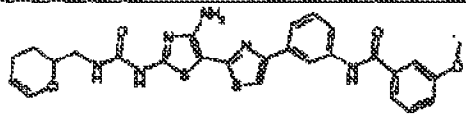
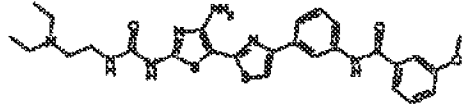
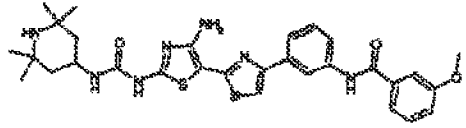
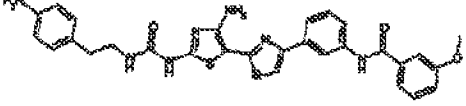
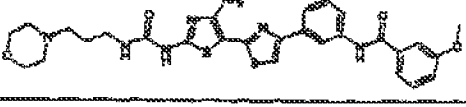
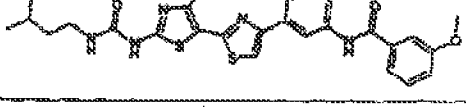
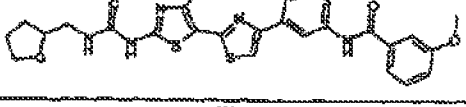

## 【1063】

DMF (15  $\mu\text{L}$ ) 中に溶解された263アミン (1.5  $\mu\text{mol}$ ) 及び  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.1393  $\mu\text{L}$ , 1.0  $\mu\text{mol}$ ) の溶液を、96ウェル・プレートのウェル中に分散した。アミンが塩酸塩として使用される場合、さらに  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.4179  $\mu\text{L}$ , 3.0  $\mu\text{mol}$ ) を添加して、遊離塩基を遊離した。各ウェルをDMF (30  $\mu\text{L}$ ) 中に溶解されたp-カルボキシフェノールカルバメート (0.5395 mg, 1.0  $\mu\text{mol}$ ) の溶液で処理して、24時間室温で攪拌した。粗反応混合液をGeneVac (登録商標) 機器を用いて濃縮して、そしてDMSOで希釈し、最終濃度10 mMにして、表Eで示した例示物が生じた。

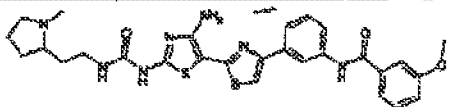
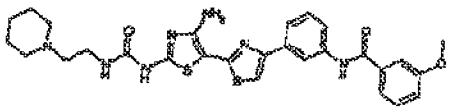
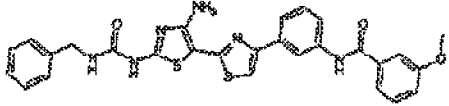
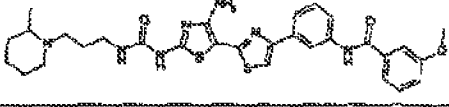
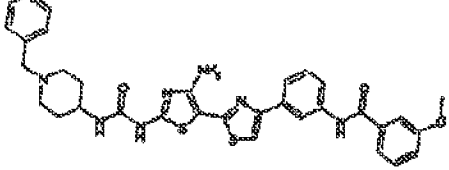
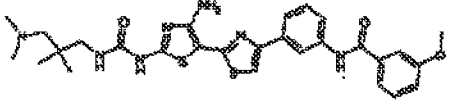
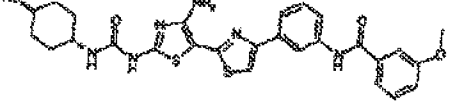
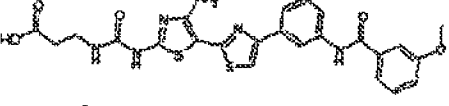
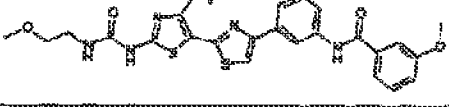
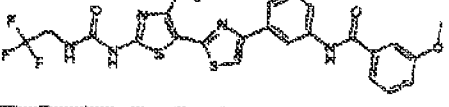
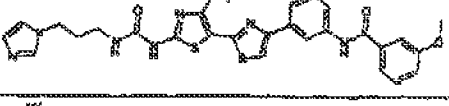

## 【1064】

## 【表64】

表E

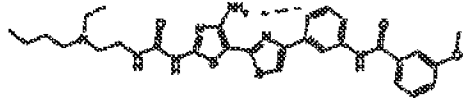
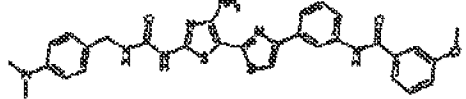


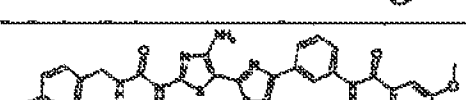



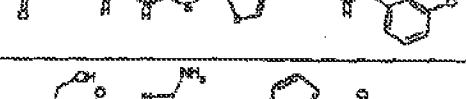

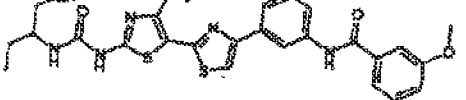

HUVEC増殖阻害		
分子構造	10nMでの 阻害%	50nMでの 阻害%
	28	62
	7	126
	-5	33
	-38	39
	-13	29
	-3	3
	19	83
	25	18
	46	87
	28	123

【表65】

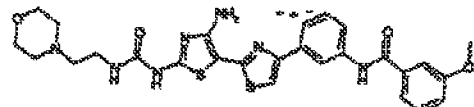
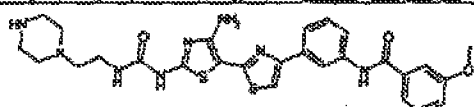
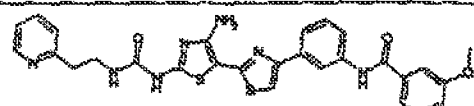
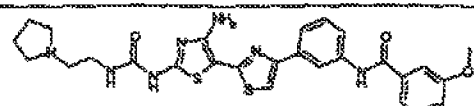
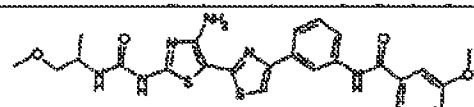
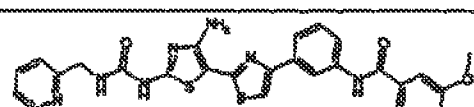
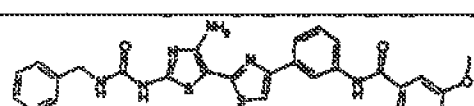

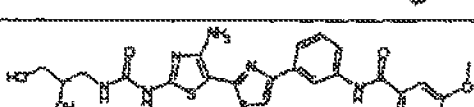



	39	0
	22	25
	-11	114
	-18	55
	-22	23
	-25	36
	-6	21
	-1	8
	25	32
	20	15
	9	39
	34	49

【1066】

【表66】

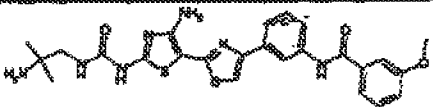
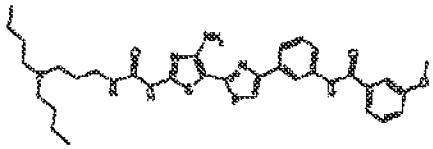

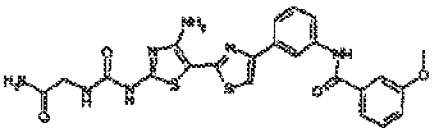

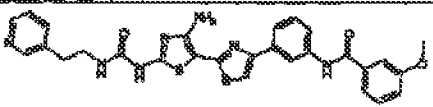
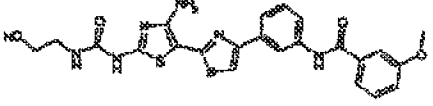
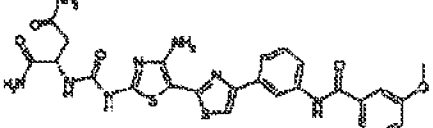
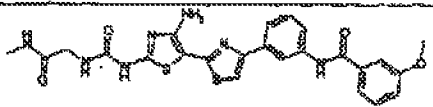
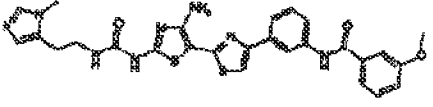
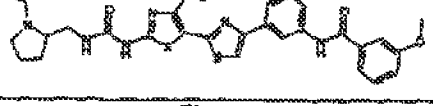
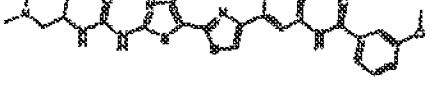
	1	10
	19	67
	-8	38
	-17	52
	4	35
	5	24
	15	115
	20	77
	16	19
	13	62
	23	24
	13	92

【表67】

	1	121
	4	39
	-2	128
	7	17
	8	42
	-5	103
	3	105
	-2	116
	-3	42
	44	72
	-8	15
	-11	46


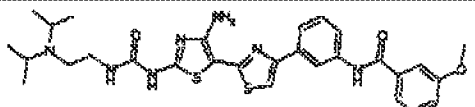
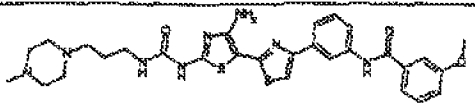
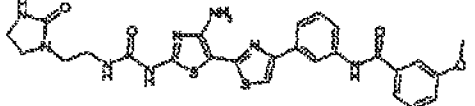
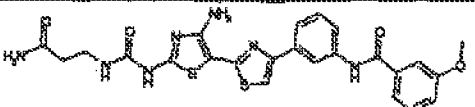
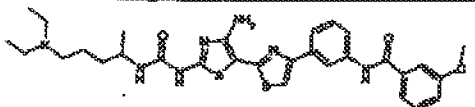
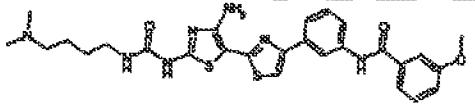
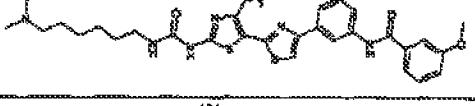
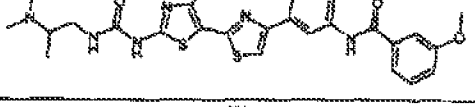
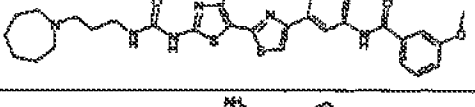

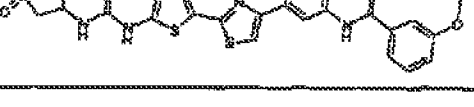
【1068】

【表68】

	14	3
	-5	62
	-7	45
	12	25
	-1	-23
	35	97
	38	データなし
	19	23
	42	23
	-15	15
	-29	108
	12	28

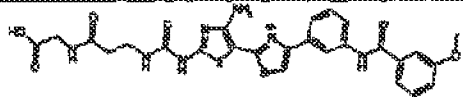
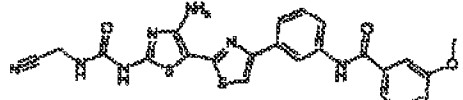


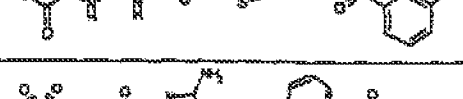
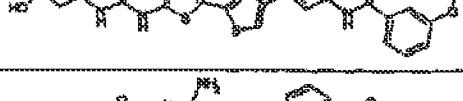

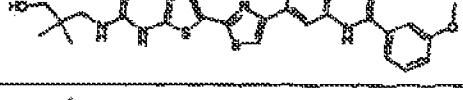
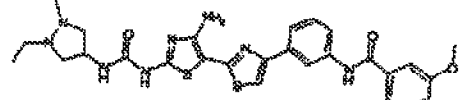
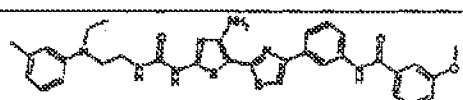

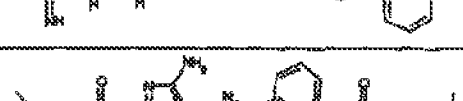


【表69】

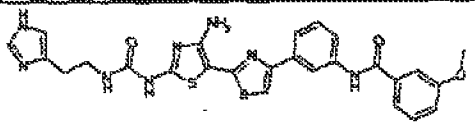
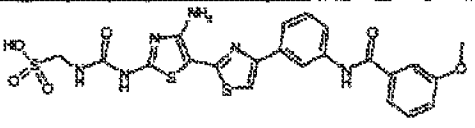
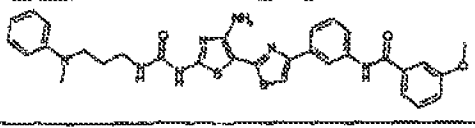
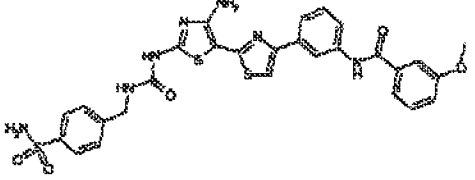
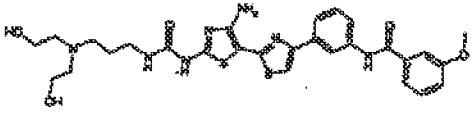
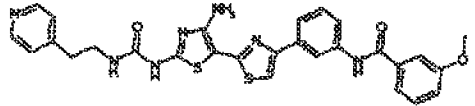
	1	101
	-2	22
	-9	67
	0	35
	30	1
	7	68
	-2	71
	32	24
	-22	-3
	2	117
	15	49
	9	86

【1070】

【表70】

	-34	7
	-3	3
	-1	37
	42	52
	45	46
	30	135
	7	88
	-24	45
	-10	125
	27	46
	44	34
	4	2

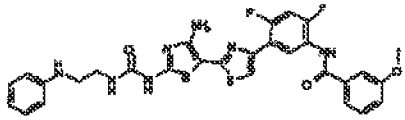
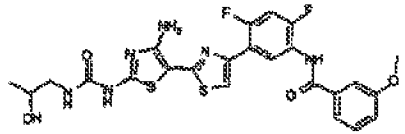
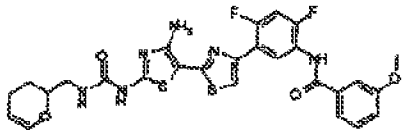
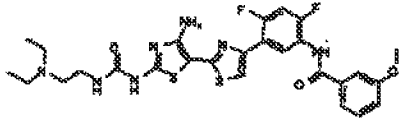
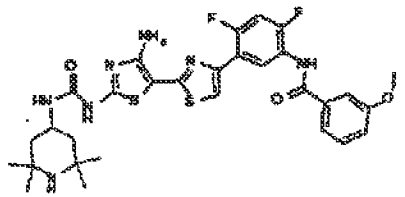
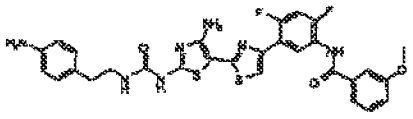
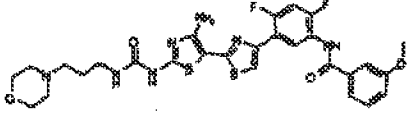
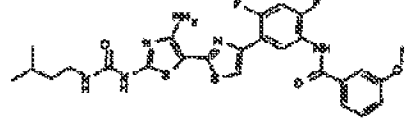
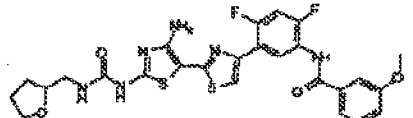
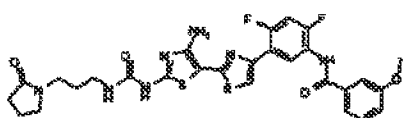
【表7 1】

	1	-43
	-8	8
	17	98
	26	36
	2	65
	-5	97

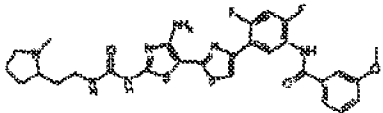
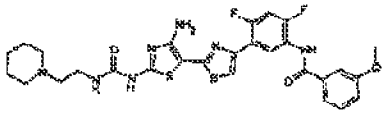
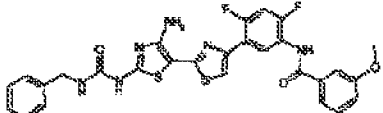
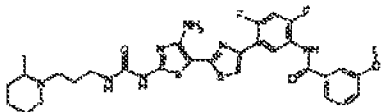
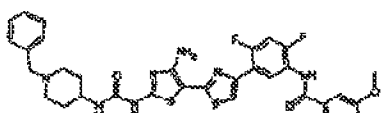
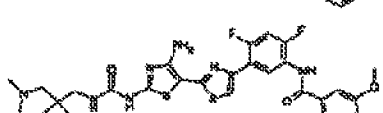
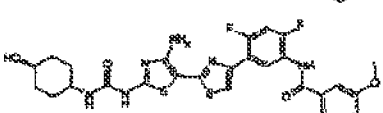
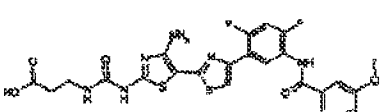
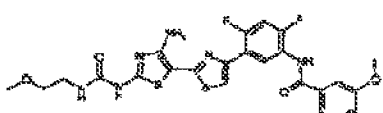
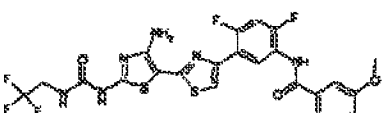
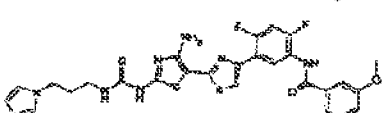
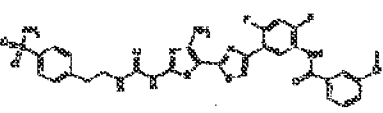
【1072】

【表7 2】

## H U V E C 増殖阻害

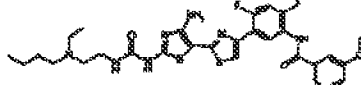
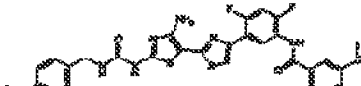

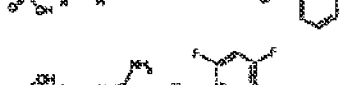

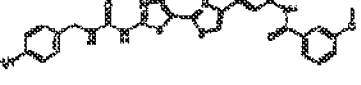

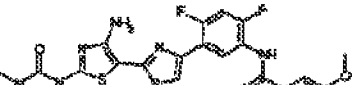

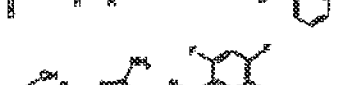

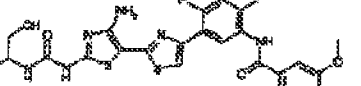
分子構造	50 nMでの 阻害%
	60
	111
	42
	40
	89
	65
	81
	55
	92
	105

【表7 3】

	27
	74
	93
	85
	66
	75
	81
	66
	21
	2
	6
	25

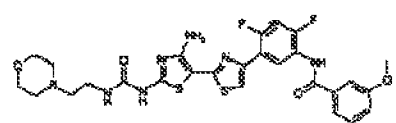
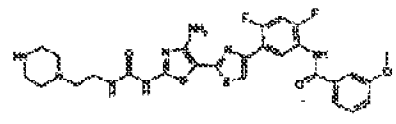
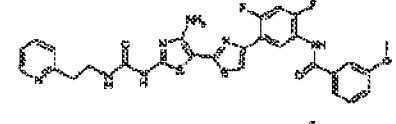
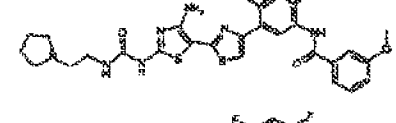
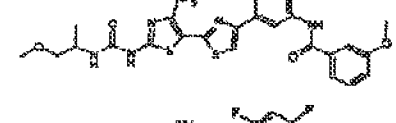
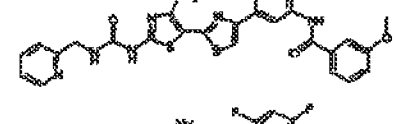
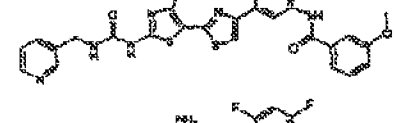
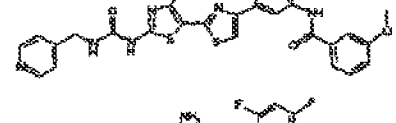
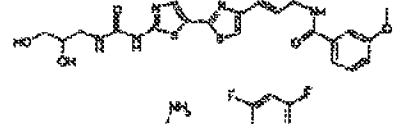
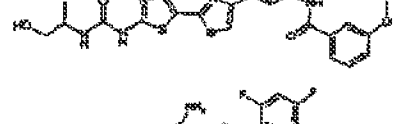


【1074】

【表7 4】

	24
	39
	48
	76
	83
	89
	99
	105
	47
	108
	40
	96

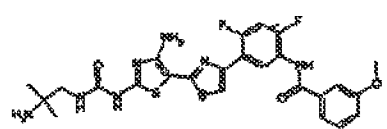
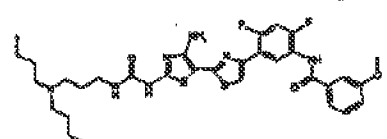
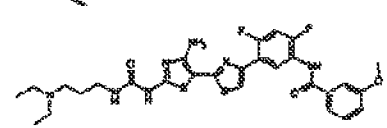
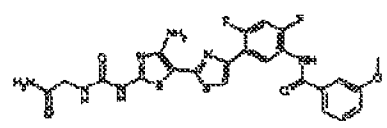
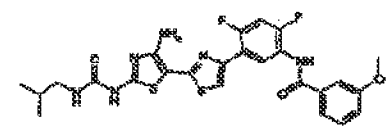
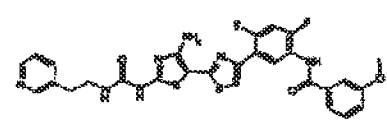
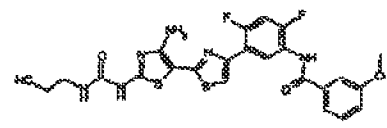
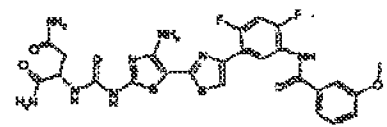
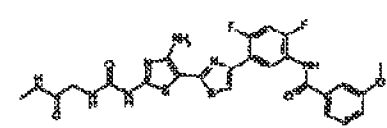
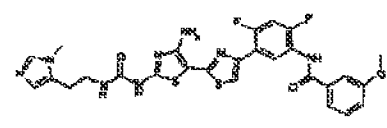
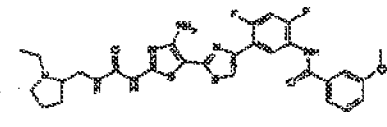
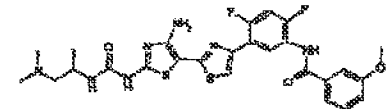
【1075】

【表75】

	96
	46
	106
	93
	93
	118
	102
	95
	74
	98
	72
	63

【1076】

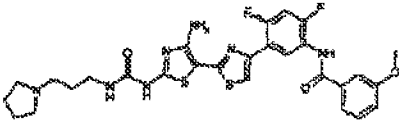
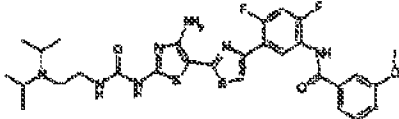
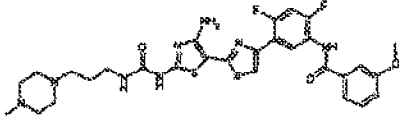
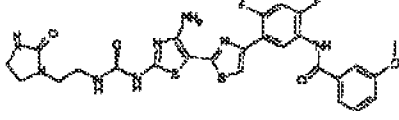
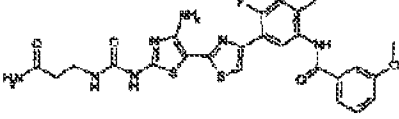
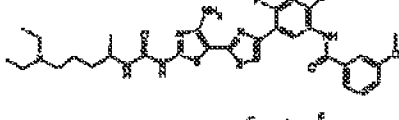
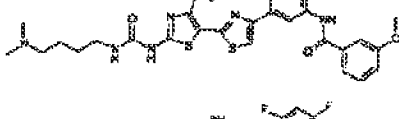
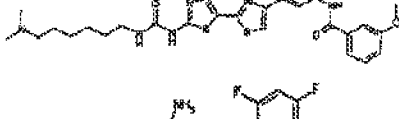
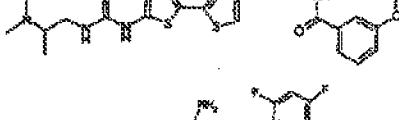
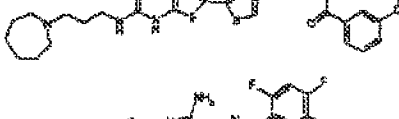


【表76】

	73
	81
	89
	48
	38
	100
	110
	32
	79
	58
	85
	64

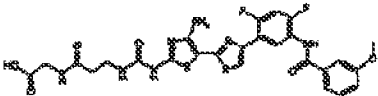
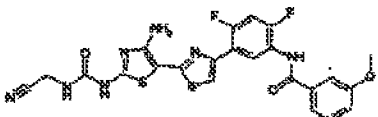
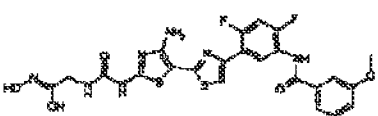
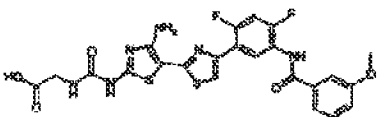
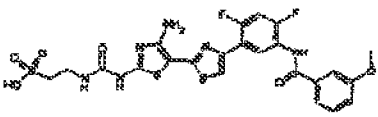
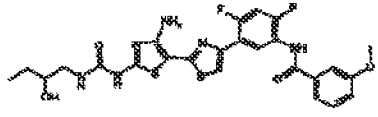
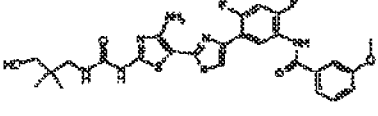
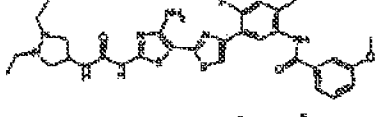
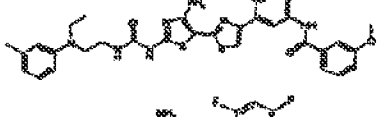
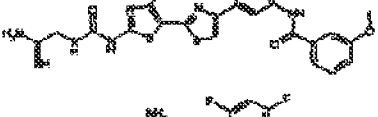
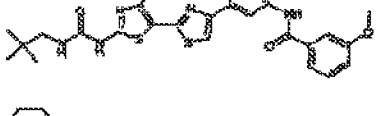
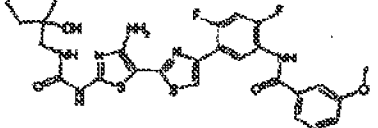
【1077】

【表77】



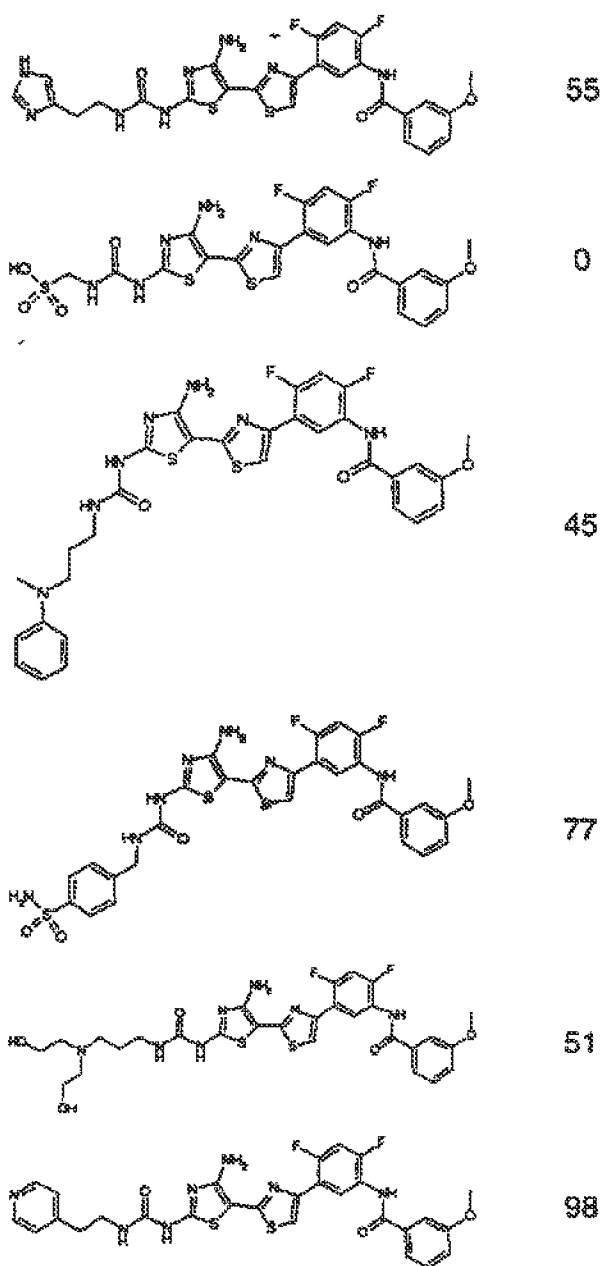
	92
	82
	95
	78
	48
	84
	30
	83
	22
	86
	89
	100

【表78】

	57
	71
	19
	23
	27
	104
	120
	82
	18
	17
	43
	72

【1079】

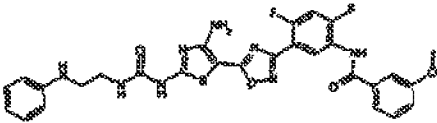
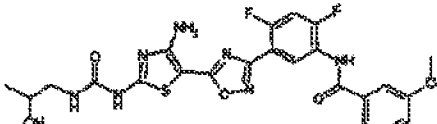
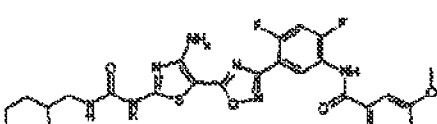
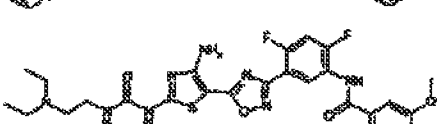
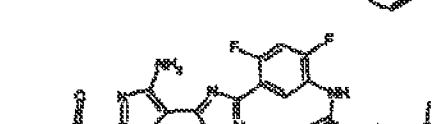

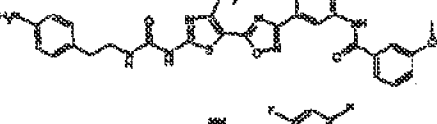
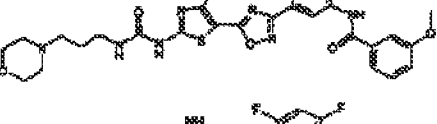
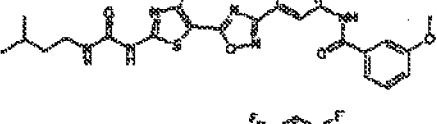
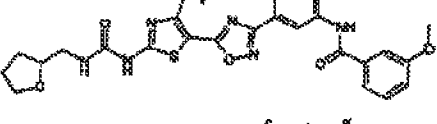
【表79】



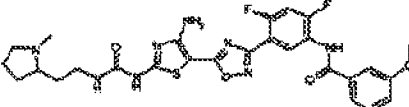
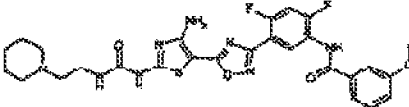
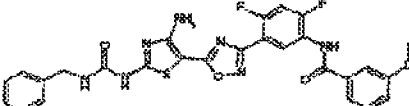
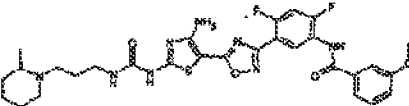
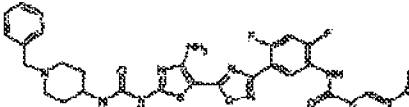
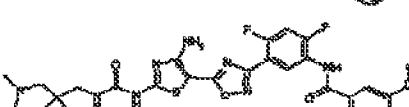
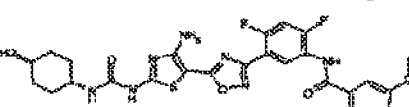
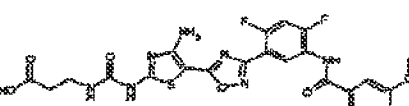
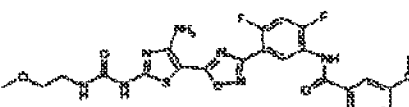
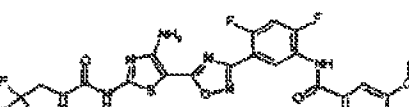
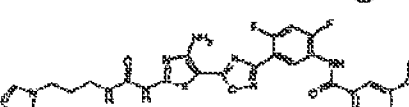
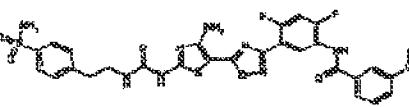
【1080】

【表80】

## HUV EC増殖阻害

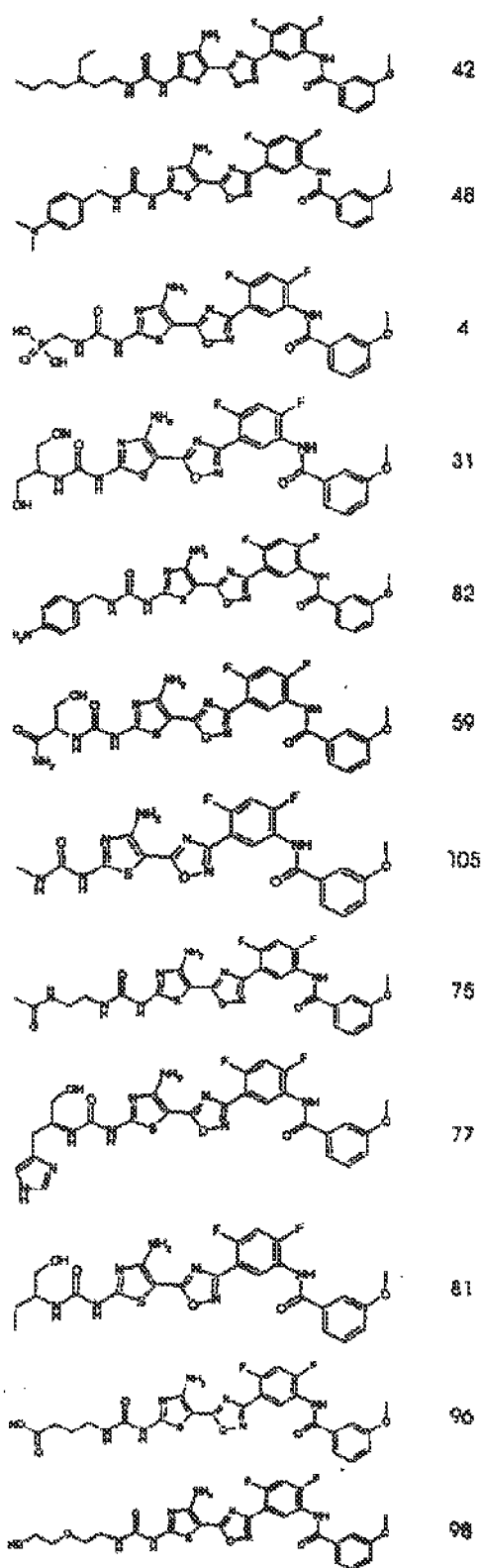
分子構造	50 nMでの 阻害%
	89
	78
	93
	82
	99
	88
	80
	96
	107
	106

【表81】

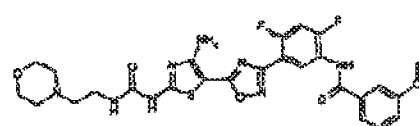
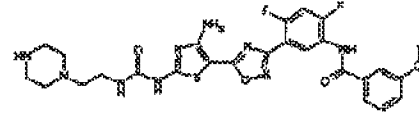
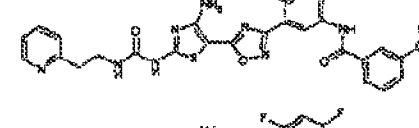
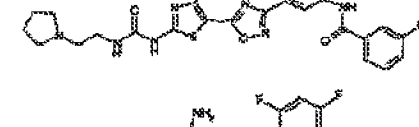



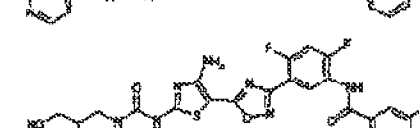
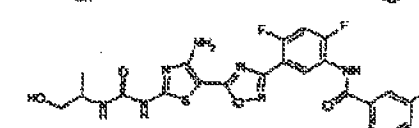
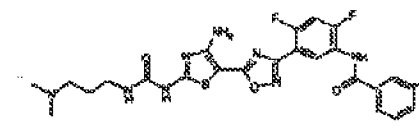
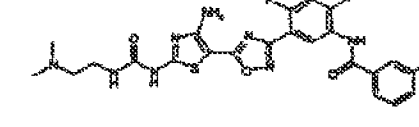

	104
	78
	61
	96
	82
	77
	92
	56
	53
	89
	87
	83

【1082】

【表82】



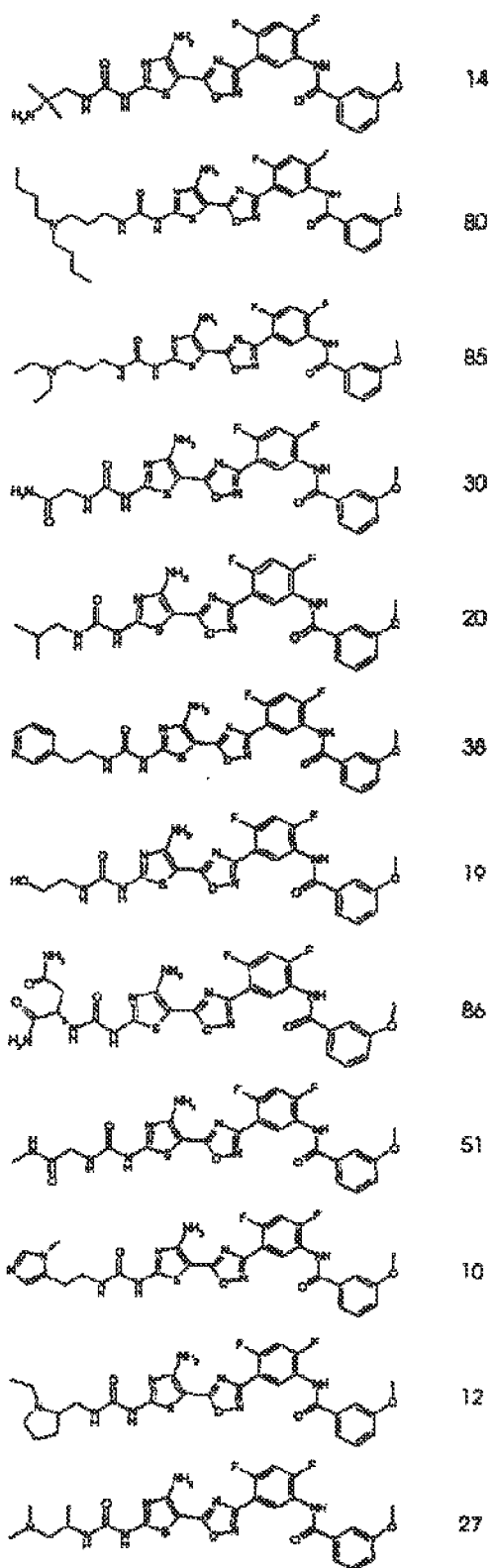
【表83】

	106
	76
	78
	79
	80
	112
	98
	87
	45
	77
	87
	69

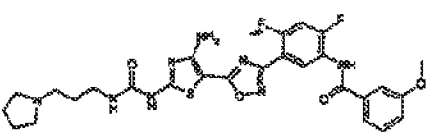
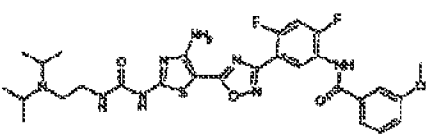
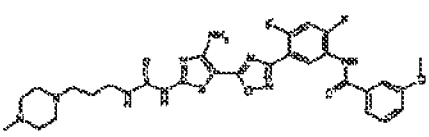
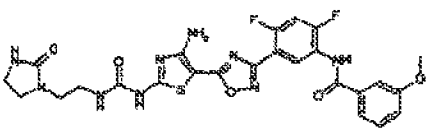
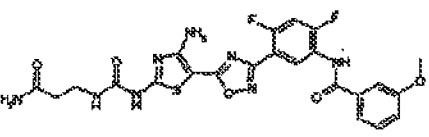
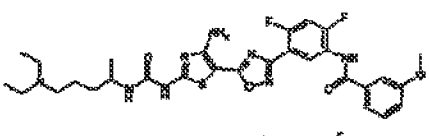
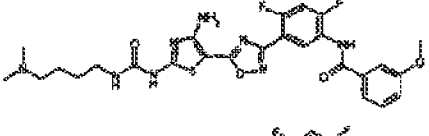
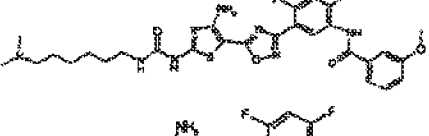
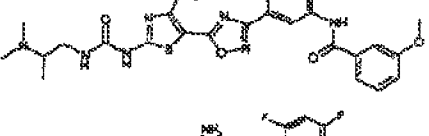
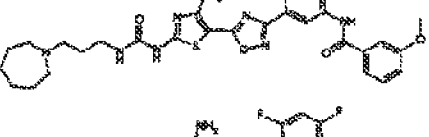
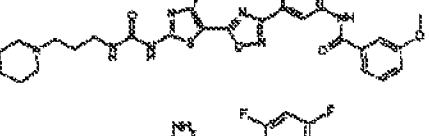
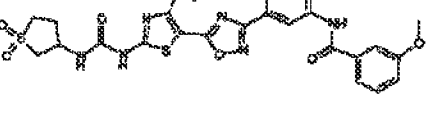
【1084】

【表84】



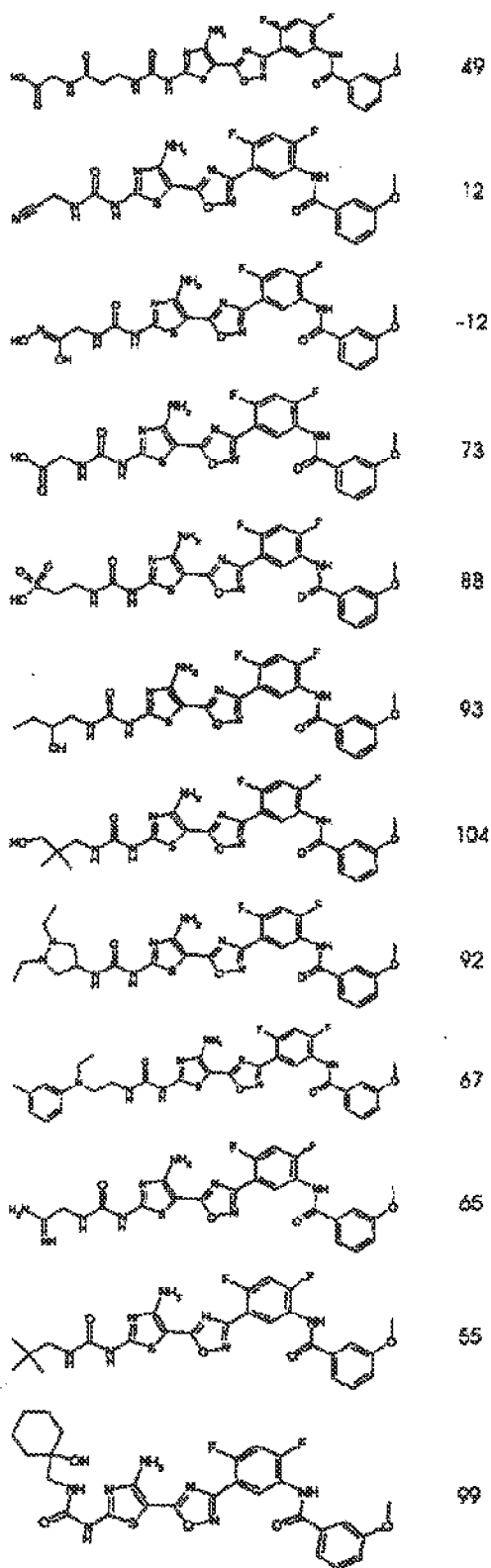


【表85】

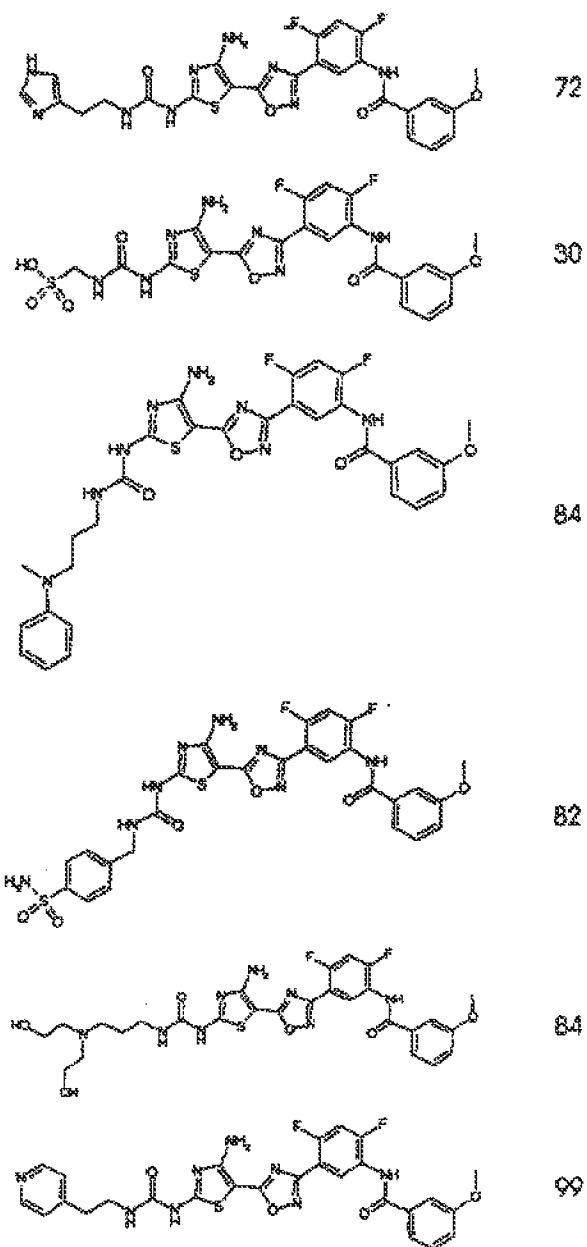
	75
	-6
	72
	-2
	6
	7
	-3
	-6
	-25
	21
	-20
	-7

【1086】

【表86】



【表87】



## 【1088】

表 I における例示物の組み合わせ手順

酸、アミド・テンプレート、*o*-(7-アザベンゾトリアゾール1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェート及びトリエチルアミンの0.1M溶液を、別々に無水DMF中に調製した。8×11配列にある培養チューブ(10×75mm)の各チューブへ、110μL(0

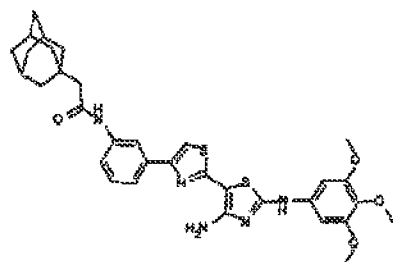
． 011  $\mu\text{mol}$ ）の種々の酸を添加した。これに、100  $\mu\text{L}$ （0.01  $\mu\text{mol}$ ）のアミン溶液、110  $\mu\text{L}$ （0.011  $\mu\text{mol}$ ）のトリエチルアミン溶液を添加して、続いて110  $\mu\text{L}$ （0.011  $\mu\text{mol}$ ）の  $\alpha$ -（7-アザベンゾトリアゾール1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェート溶液を添加した。反応を、ヒーティング・ブロック中で、60℃、6時間で攪拌した。反応混合液を、1 mLの96ウェル・プレートへ、液体ハンドラーを使用して移した。溶媒をSpeed Vac（登録商標）機器を用いて除去して、粗反応混合液をDMSOに再溶解し、最終理論濃度10 mMにした。スクリーニングの結果を、表 I で示した。

表 I

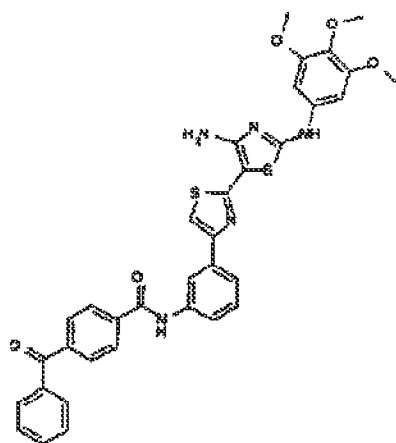
【1089】

【表88】

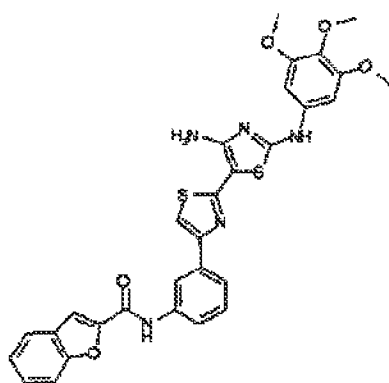
分子 (MOL) &gt; 分子構造

150 nMでの  
阻害%

8



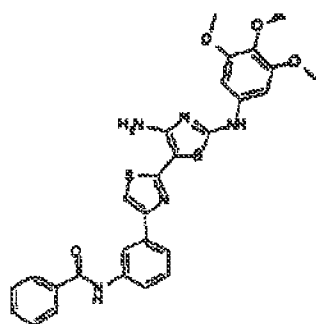
7



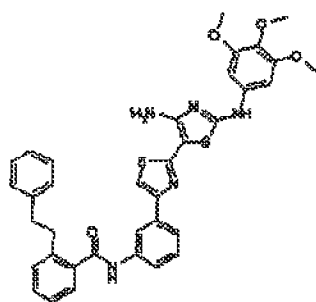
40

【1090】

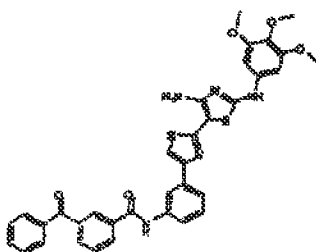
【表89】



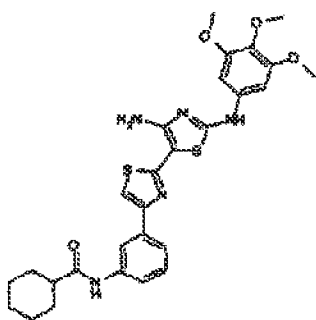
33



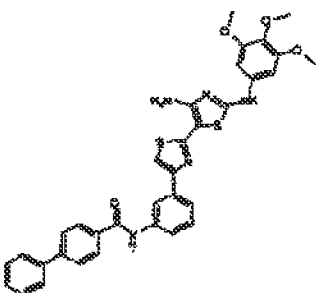
-14



-18



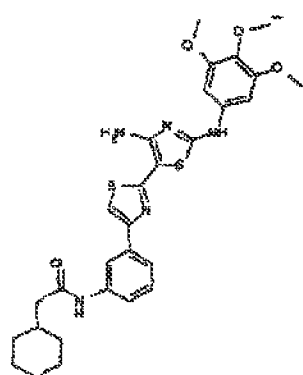
-24



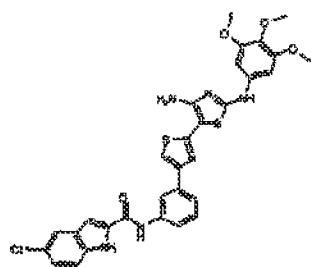
-32



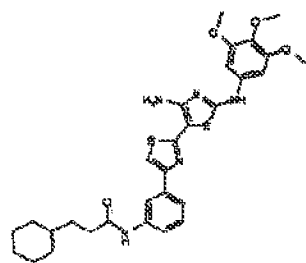
【表90】



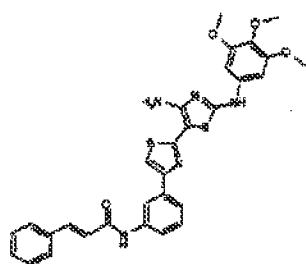
3



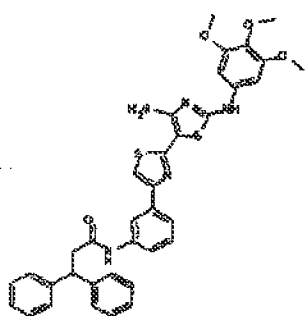
0



8



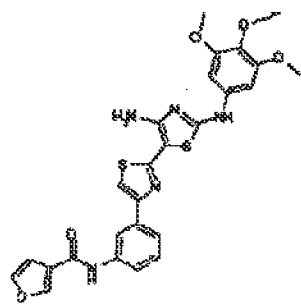
36



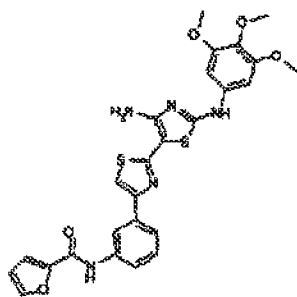
10

【1092】

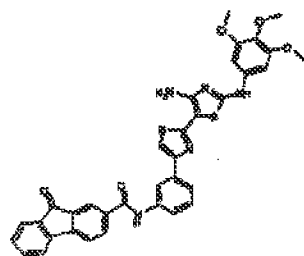
【表91】



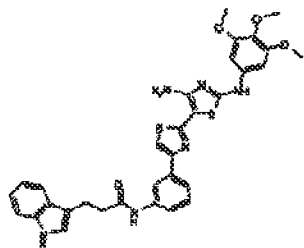
7



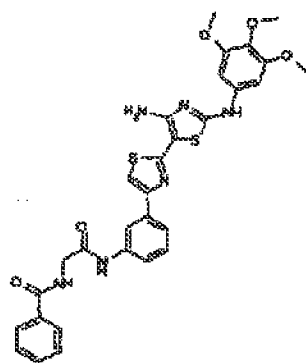
15



4

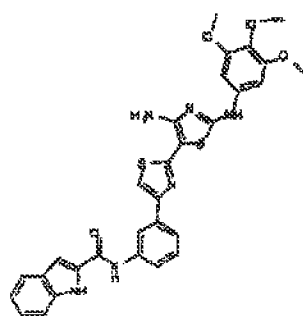


4

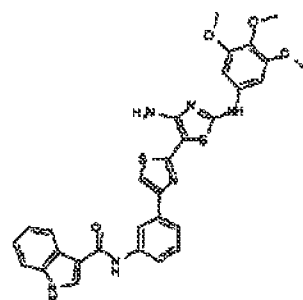


-26

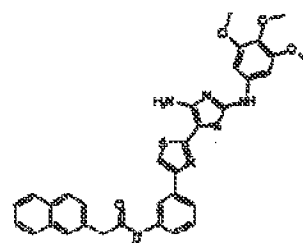
【表92】



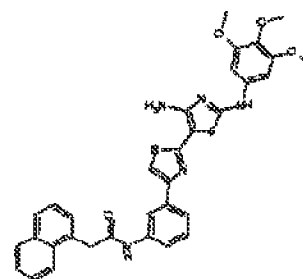
4



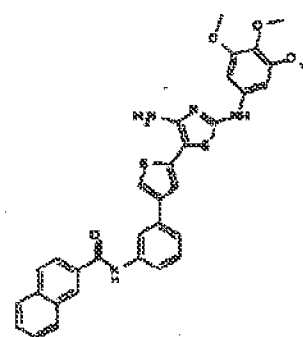
20



-7



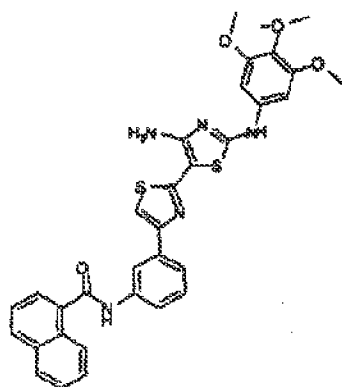
6



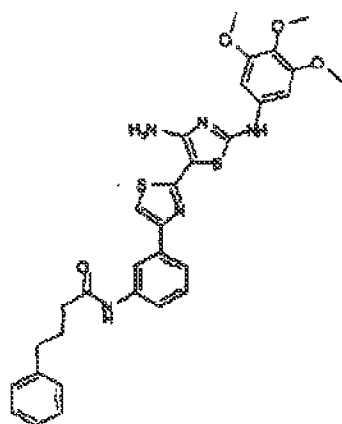
53

【1094】

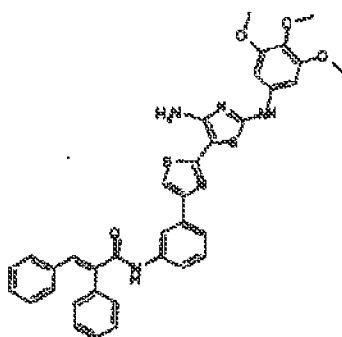
【表93】



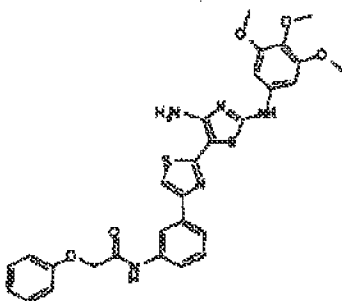
22



15

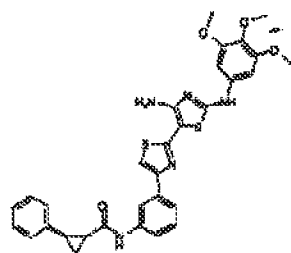


3

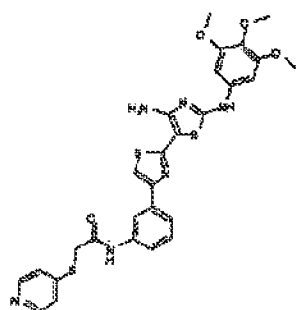


10

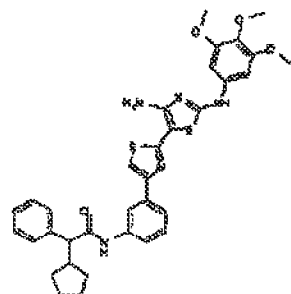
【表94】



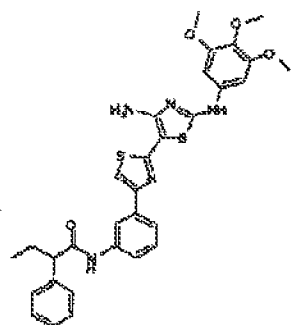
4



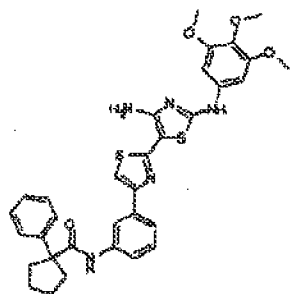
-34



3



6

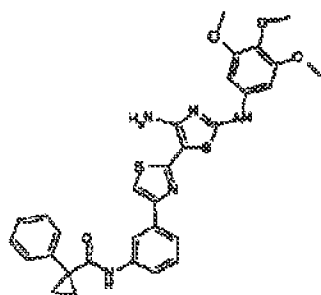


-10

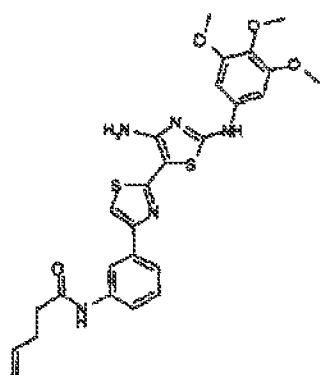
【1096】

【表95】

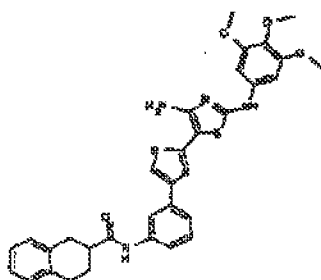




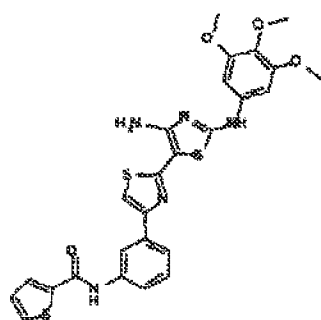
11



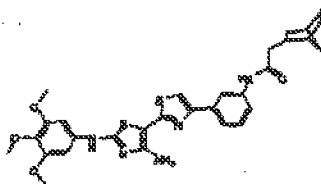
5



11

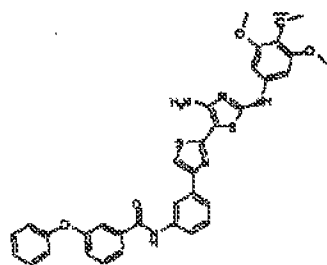


23

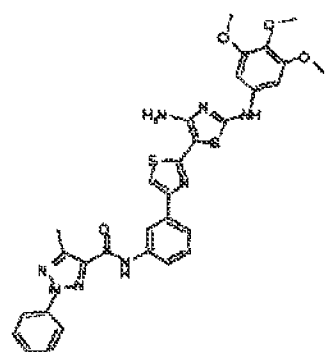


39

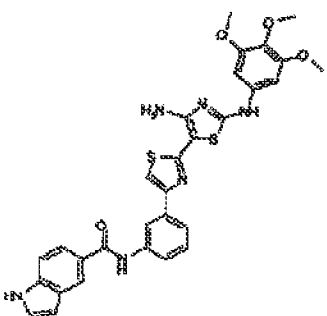
【表96】



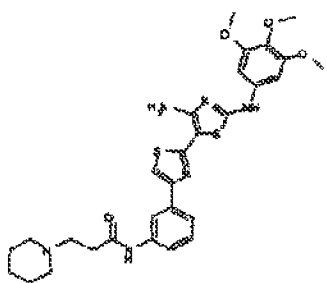
-3



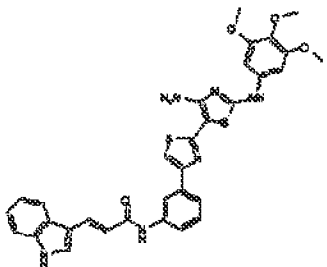
0



15



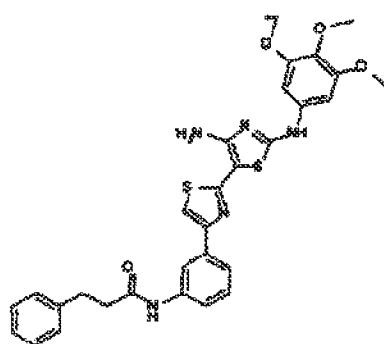
15



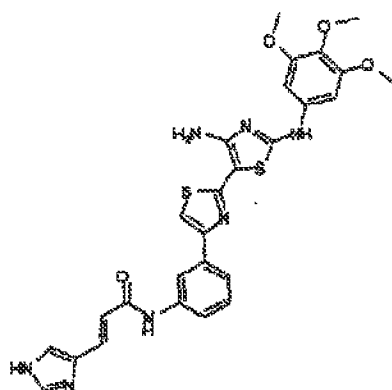
5

【1098】

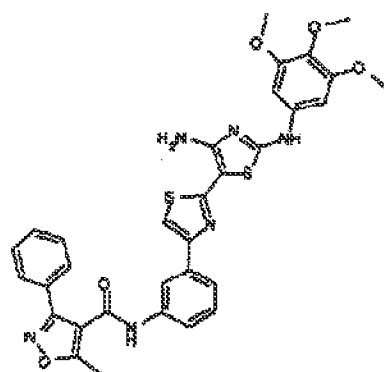
【表97】



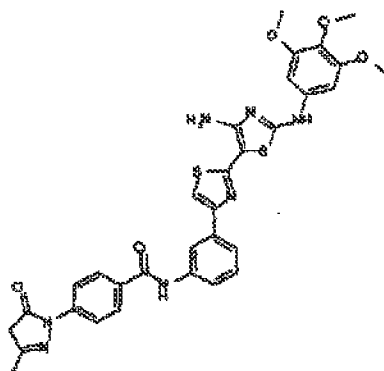
4



2

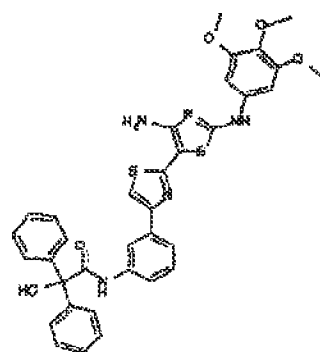


5

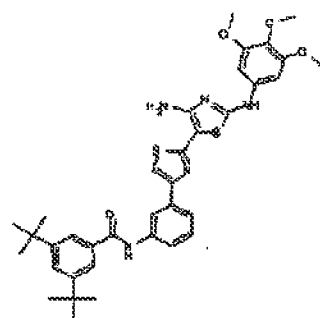


0

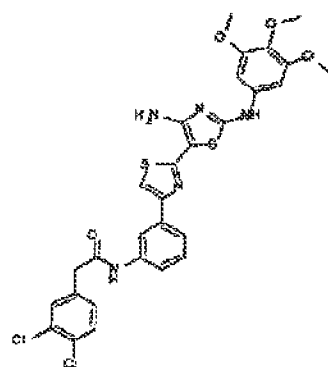
【表98】



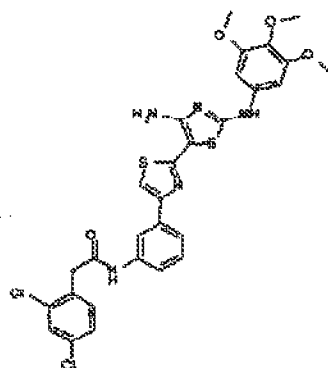
-8



-12



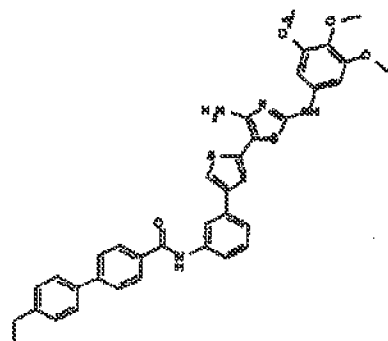
-5



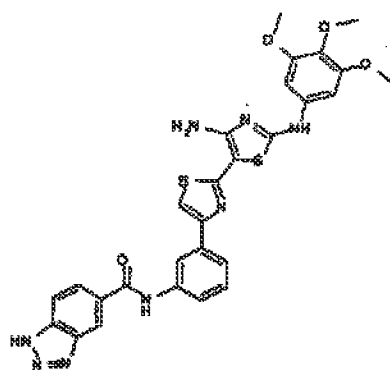
-20

【1100】

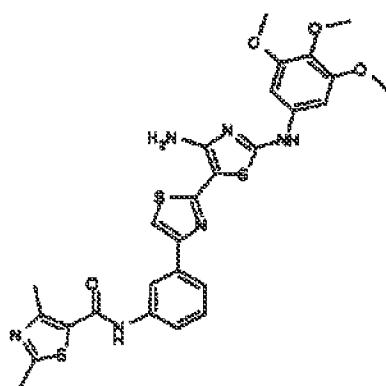
【表99】



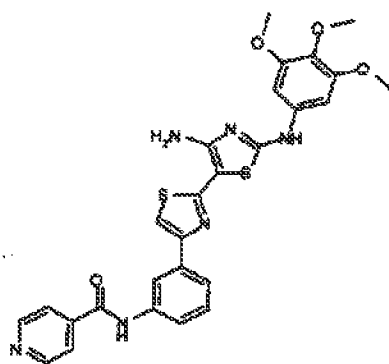
-7



-8

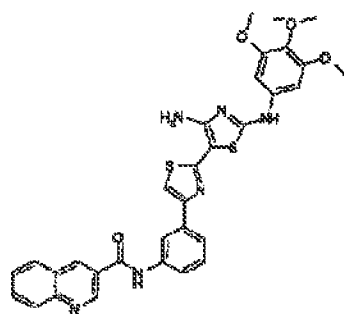


19

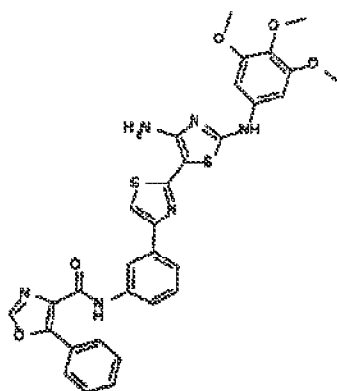


1

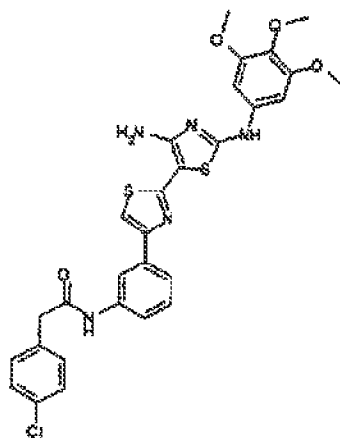
【表100】



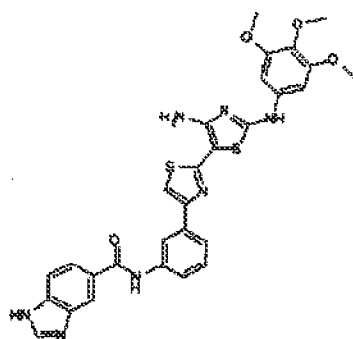
42



64



-7

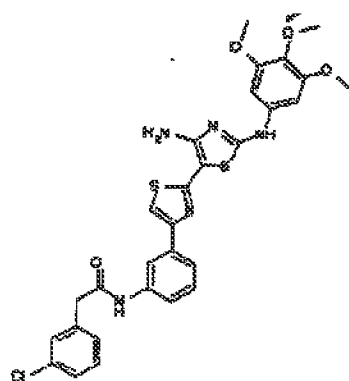


-30

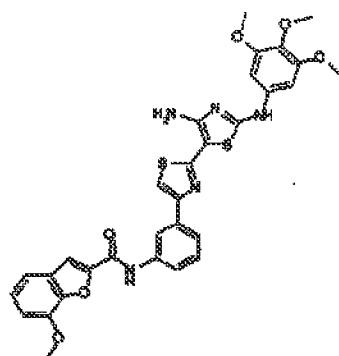
【1102】

【表101】

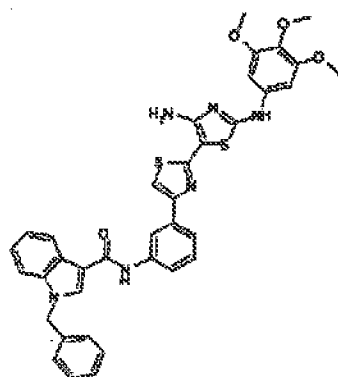




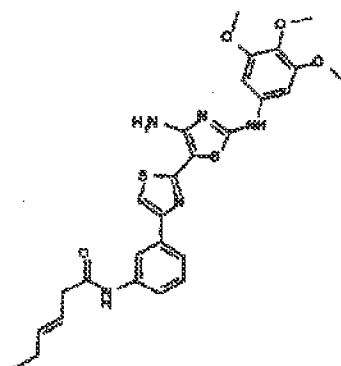
30



21

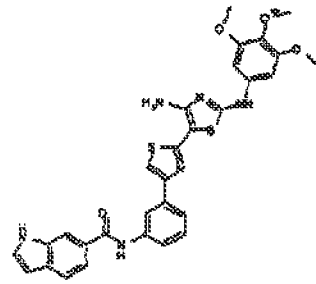


-11

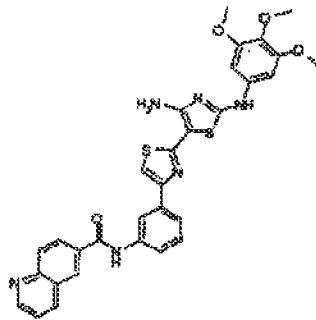


19

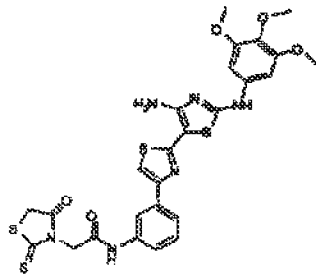
【表102】



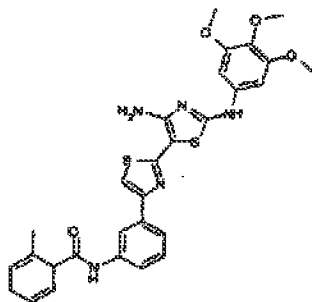
25



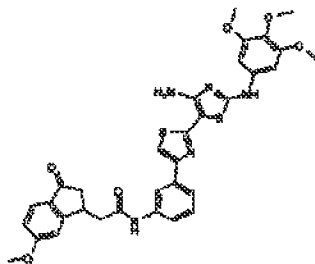
26



17



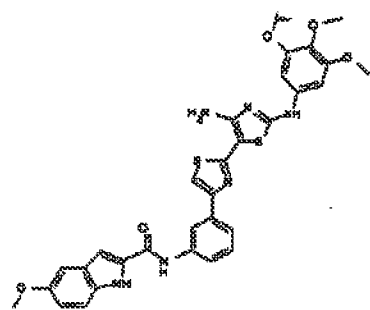
14



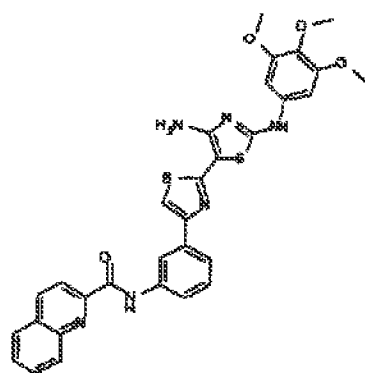
0

【1104】

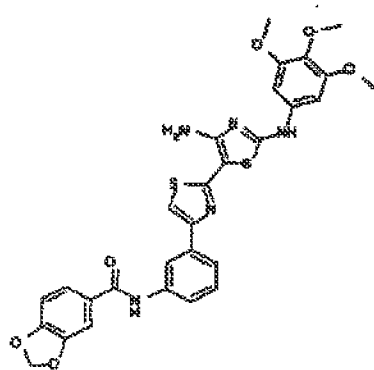
【表103】



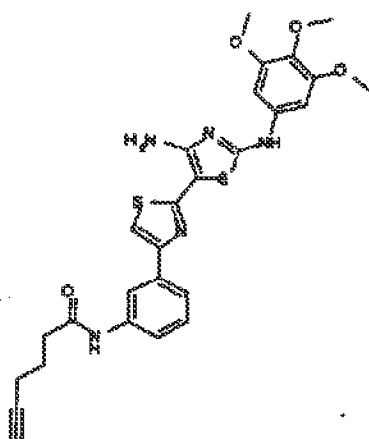
1



-11

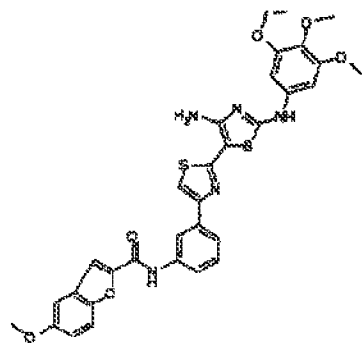


42

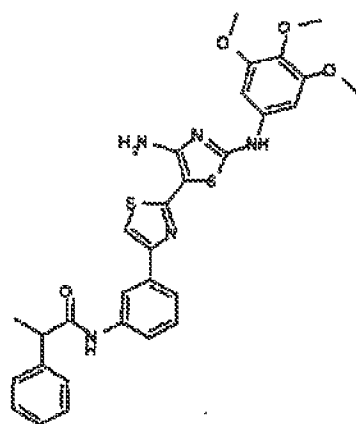


-14

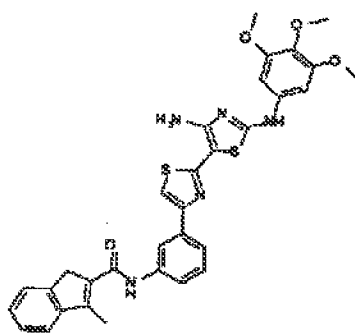
【表104】



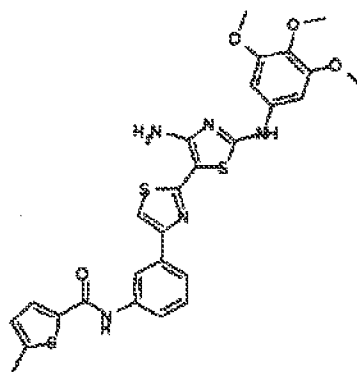
7



31



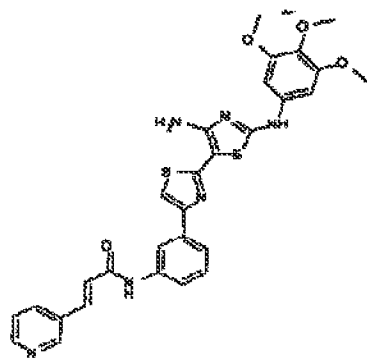
29



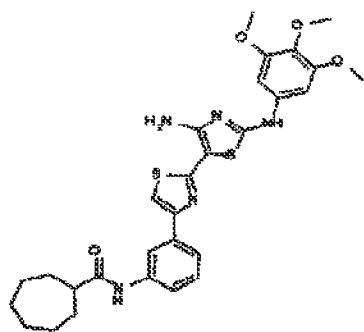
32

【1106】

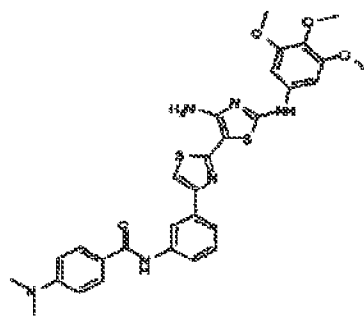
【表105】



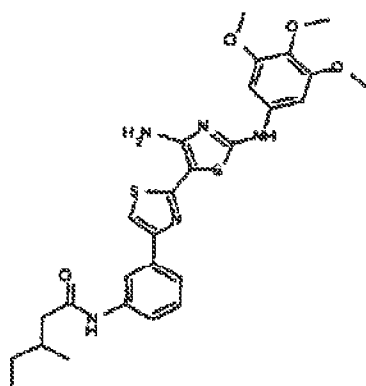
-13



13



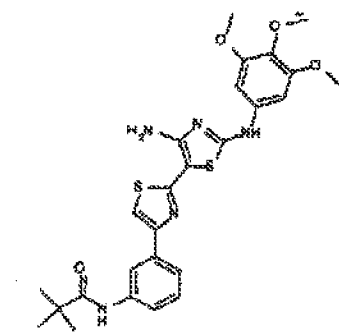
0



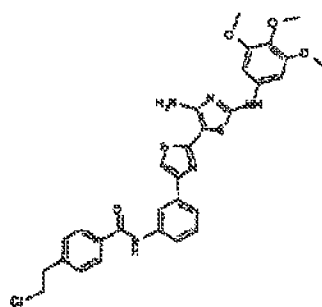
-3

【1107】

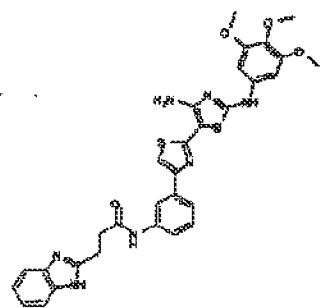
【表106】



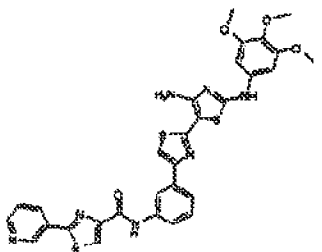
7



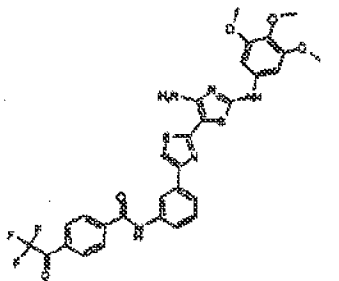
59



27



38

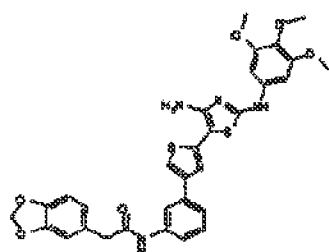


26

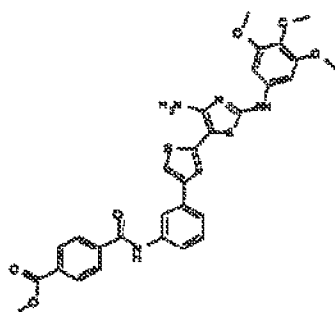
【1108】

【表107】

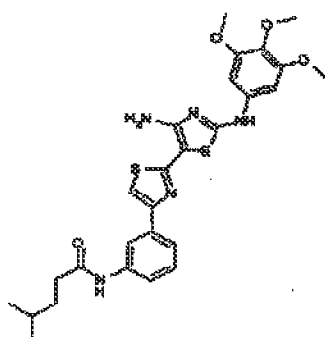




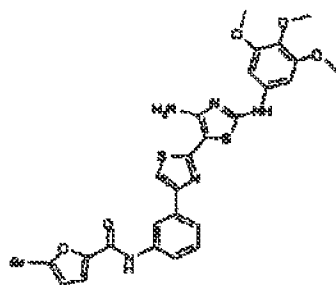
46



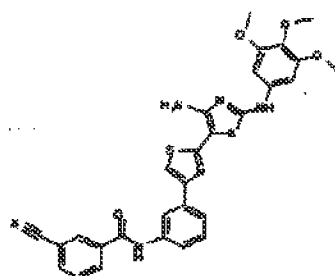
23



39

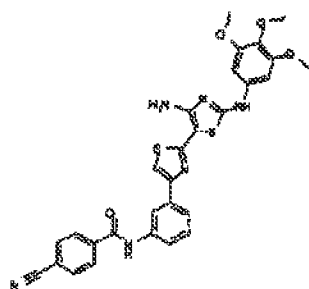


34

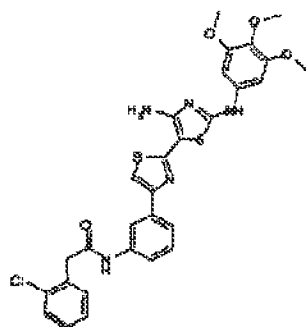


56

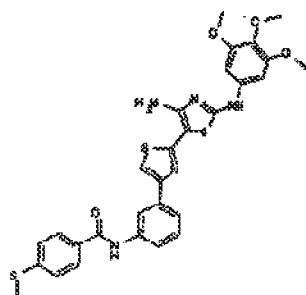
【表108】



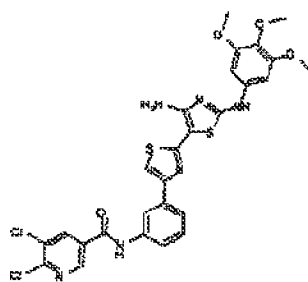
34



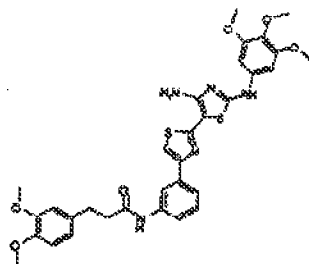
34



31



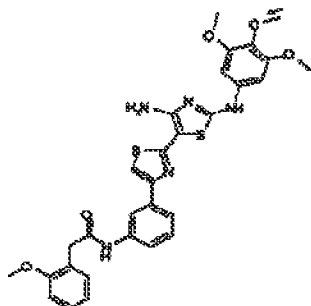
20



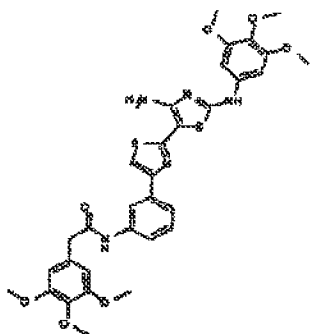
23

【1110】

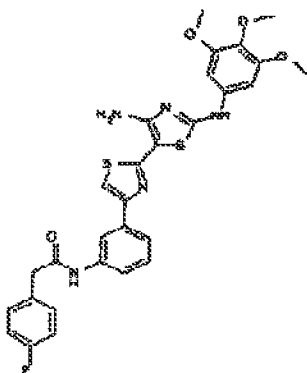
【表109】



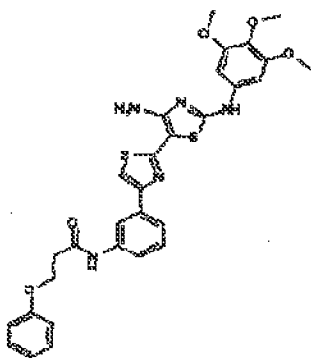
58



29



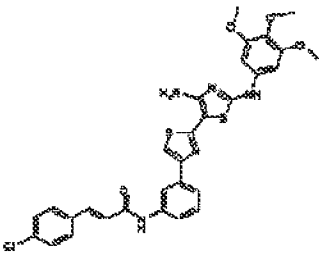
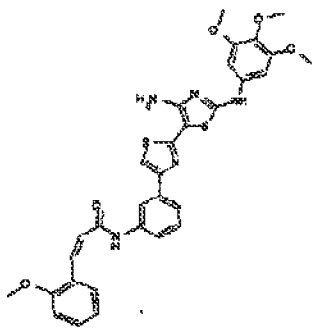
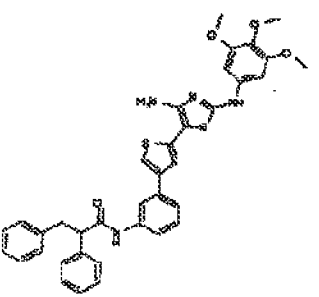
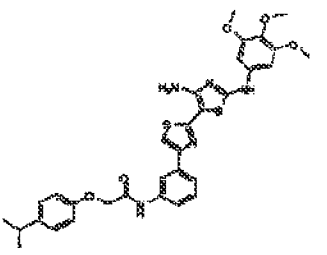
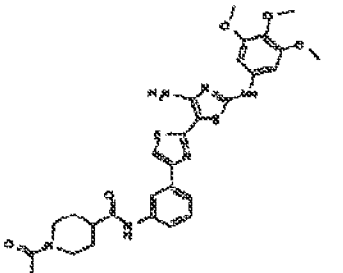
-7



11

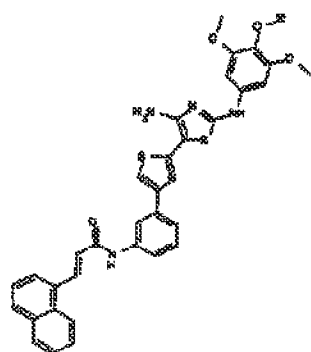
【1111】

【表110】

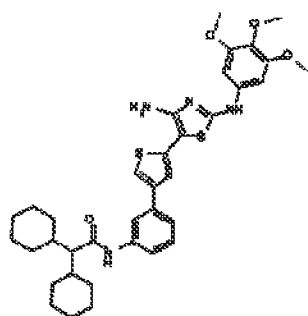
	40
	53
	11
	8
	0

【1112】

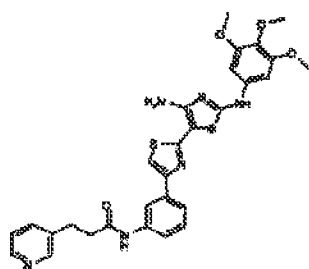
【表111】



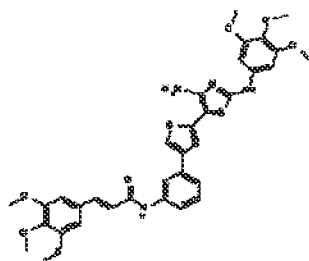
0



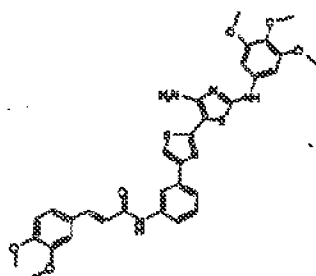
0



0

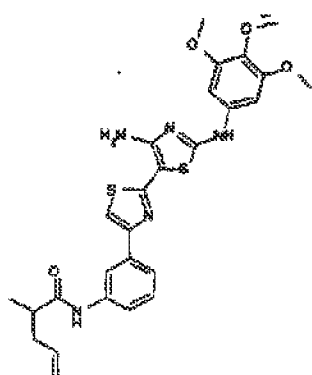


0

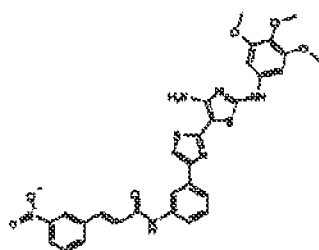


0

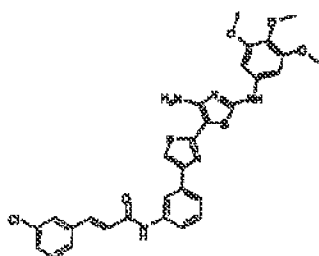
【表112】



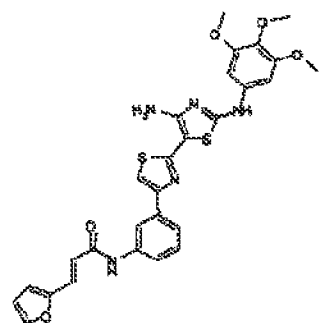
0



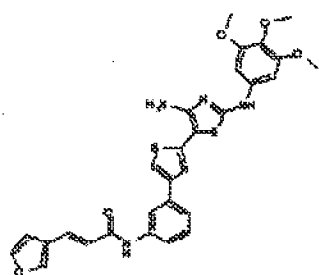
0



0



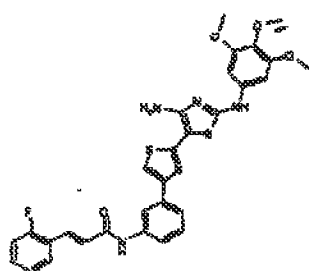
0



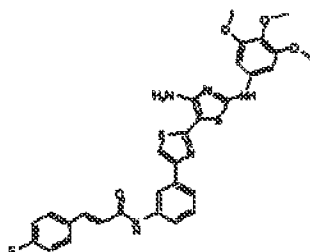
0

【1114】

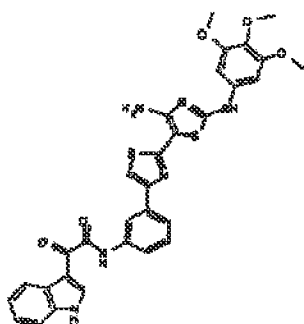
【表113】



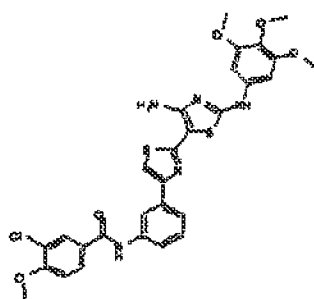
0



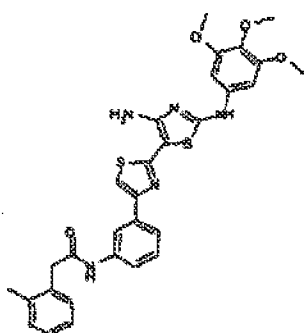
0



0



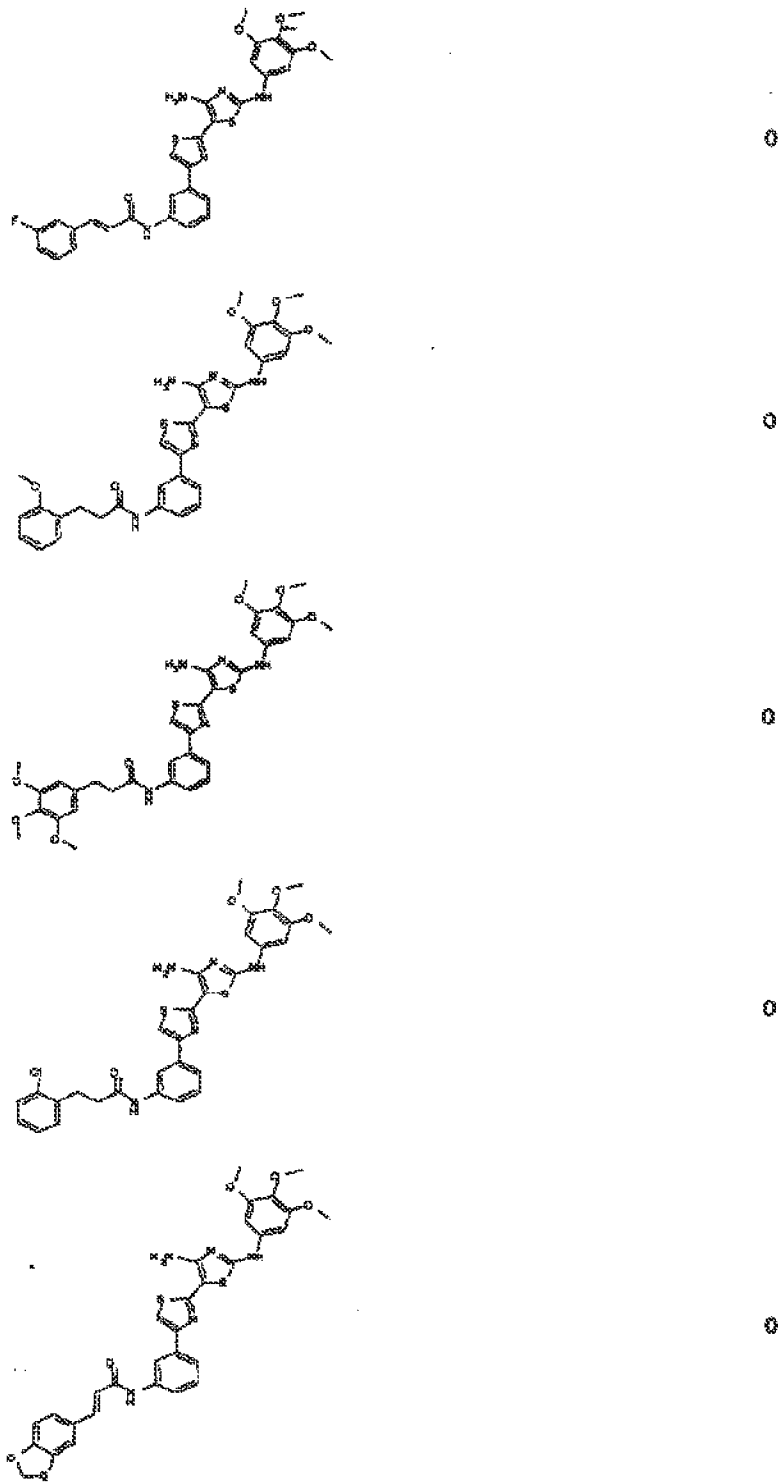
0



0

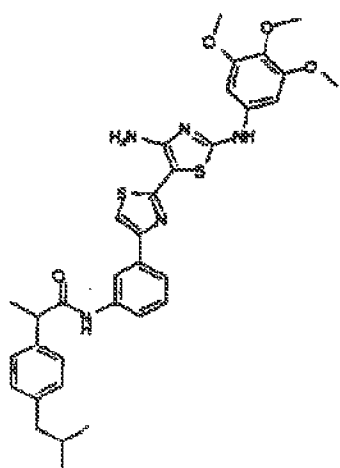


【表114】

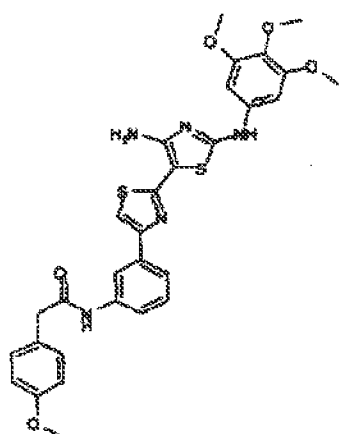


【1116】

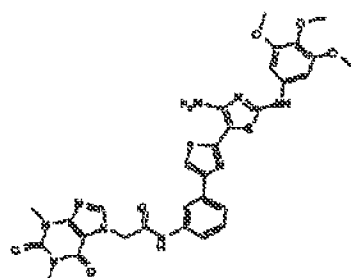
【表115】



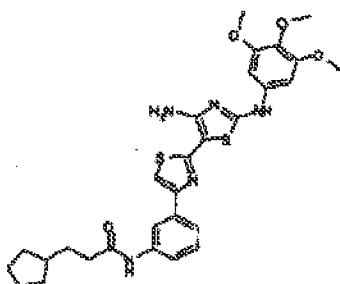
0



0

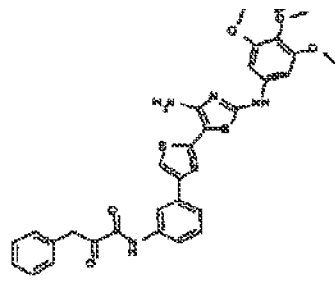


0

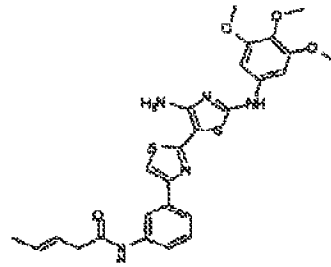


85

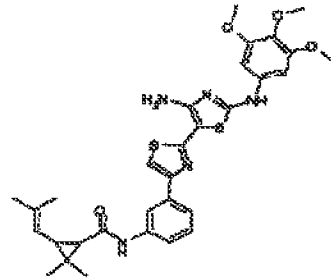
【表116】



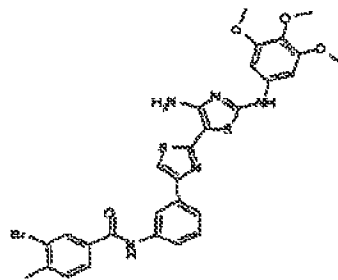
20



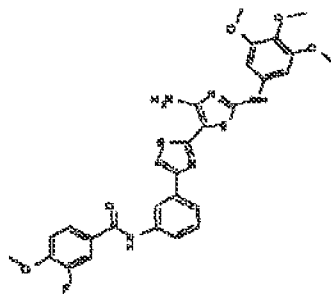
38



19



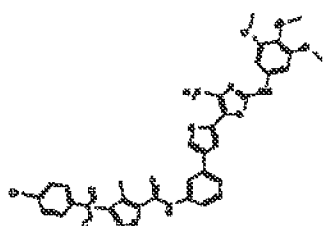
86



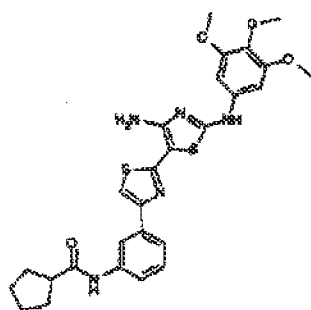
51

【1118】

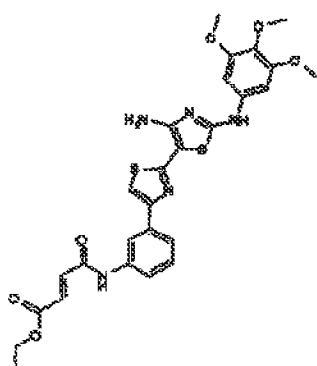
【表117】



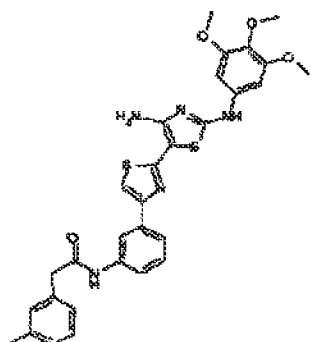
10



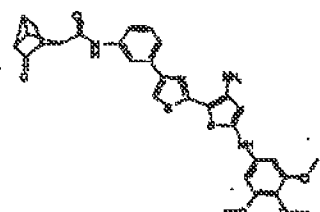
12



27

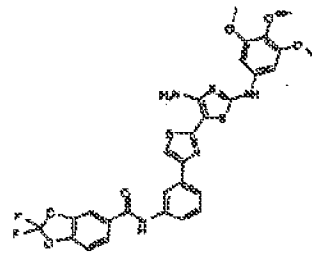


75

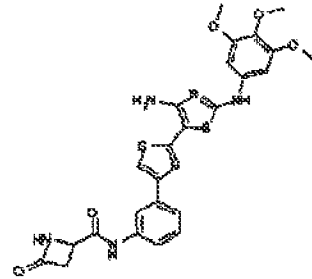


-6

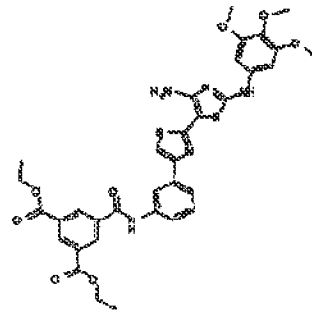
【表118】



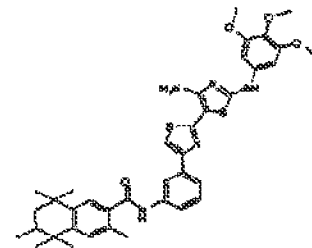
72



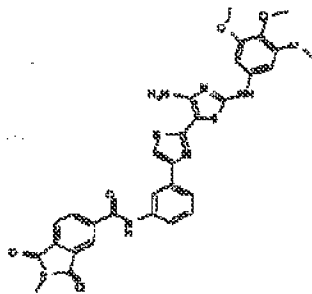
-2



6



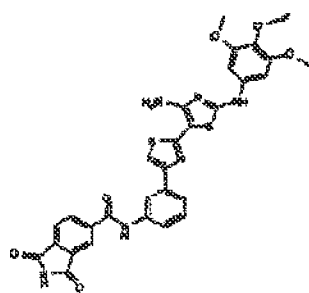
7



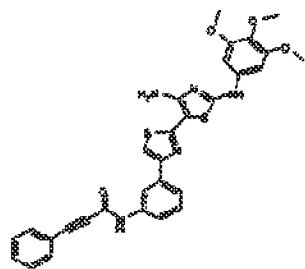
-3

【1120】

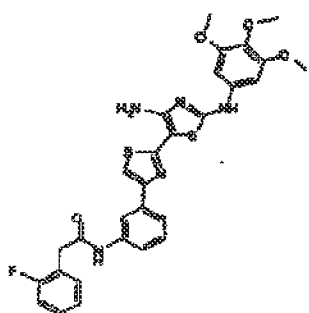
【表119】



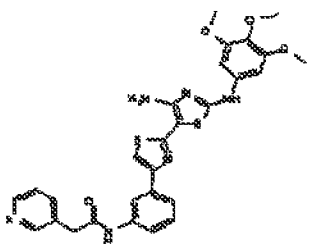
-6



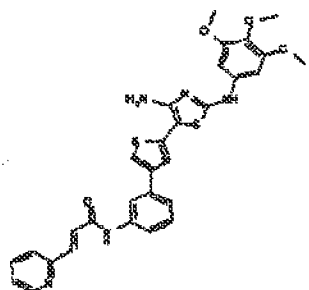
-25



21



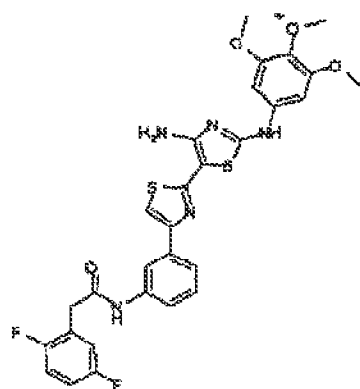
-20



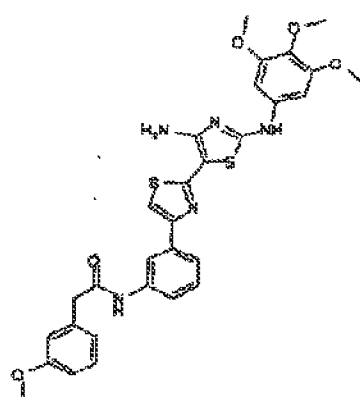
-7

【1121】

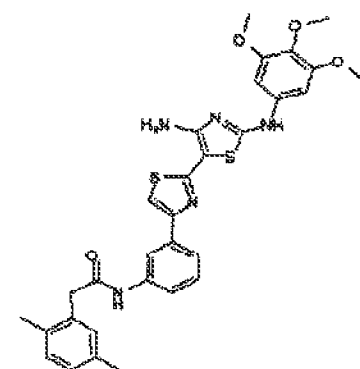
【表120】



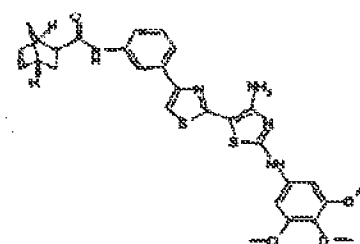
49



12



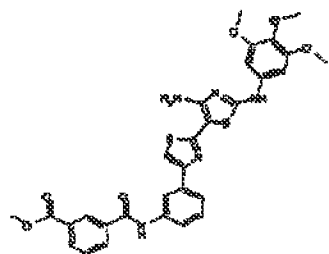
12



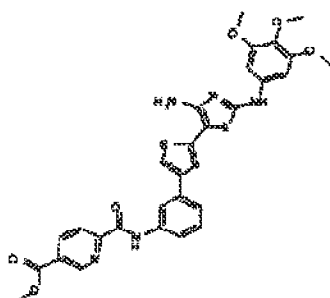
37

【1122】

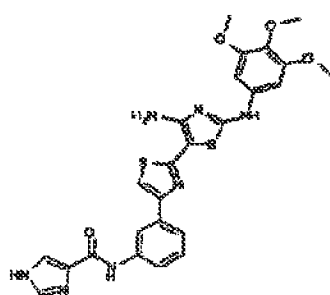
【表121】



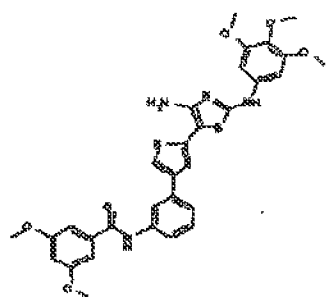
42



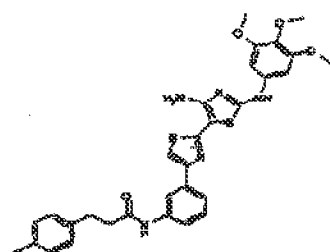
20



15



51

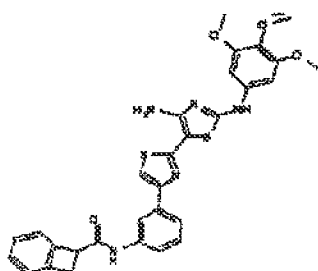


25

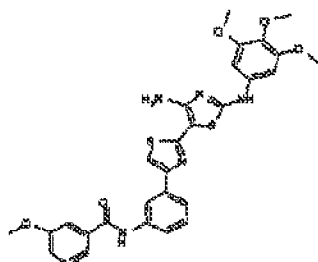
【1123】

【表122】

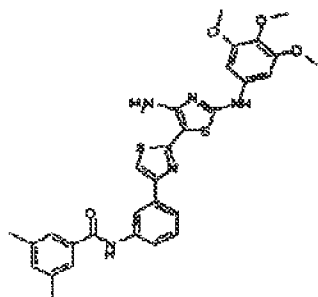




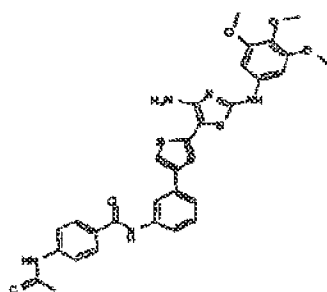
86



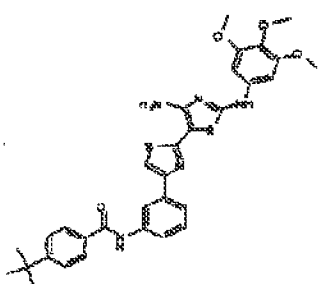
108



78



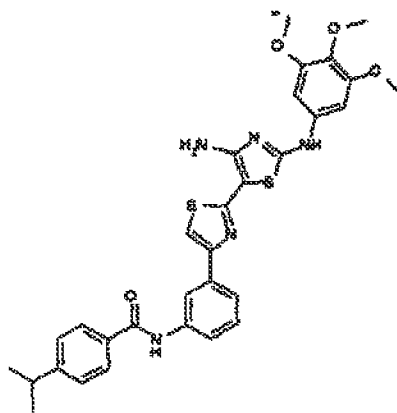
16



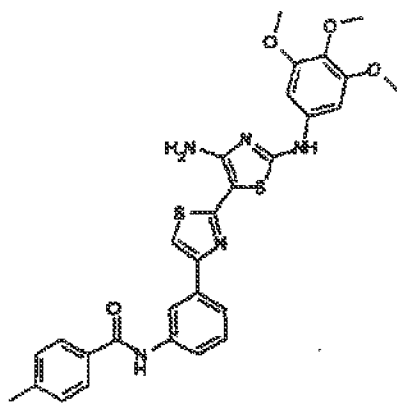
26

【1124】

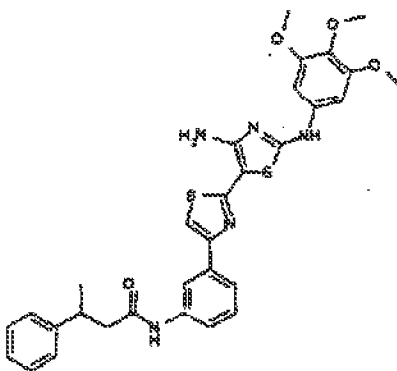
【表123】



17



66



26

## 【1125】

表 I I における例示物の組み合わせ手順

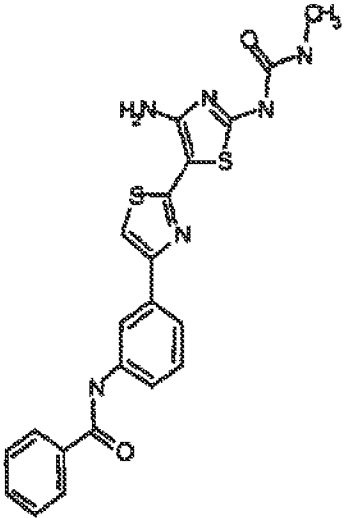
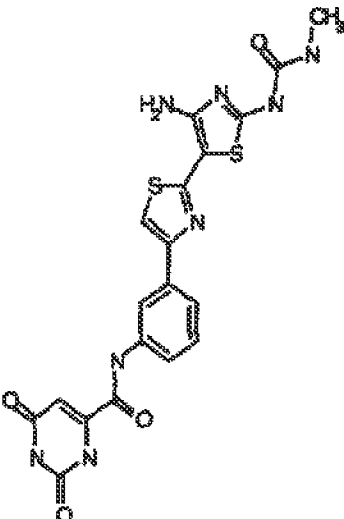
酸、アミド・テンプレート、*o*-(7-アザベンゾトリアゾール1-イル)-N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェート及びトリエチルアミンの0.1M溶液を、別々に無水DMF中に調製した。8×11配列にある培養チューブ(10×75mm)の各チューブへ、105μL(0.0105μmol)の種々の酸を添加した。これに、100μL(0.01μ

mmol) のアミン溶液、105  $\mu$ L (0.0105 mmol) のトリエチルアミン溶液を添加して、そして105  $\mu$ L (0.0105 mmol) の *o*-(7-アザベンゾトリアゾール1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェート溶液を添加した。反応物を、ヒーティング・ブロック中で、50°C、3時間で攪拌した。反応混合液を、1 mLの96ウェル・プレートへ、液体ハンドラーを使用して移した。溶媒をSpeed Vac (登録商標) 機器を用いて除去して、粗反応混合液をDMSOに再溶解し、最終理論濃度10 mMにした。スクリーニングの結果を、表IIで示した。

【1126】

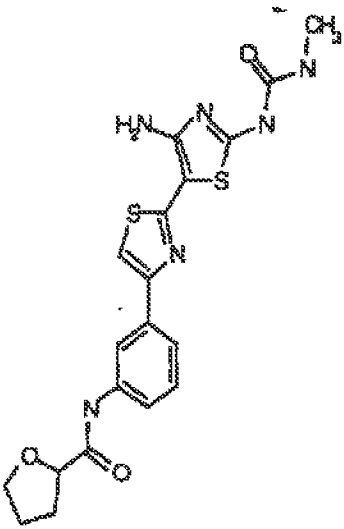
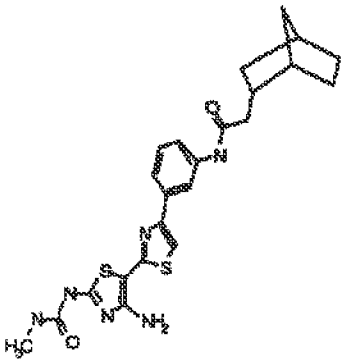
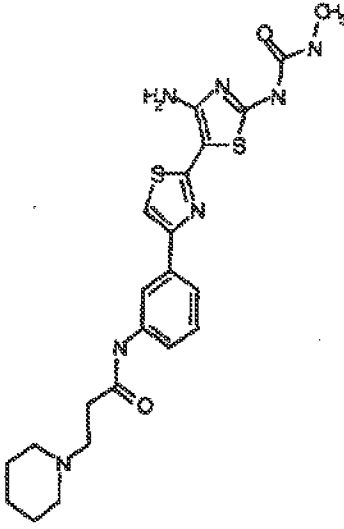
【表124】

表 II

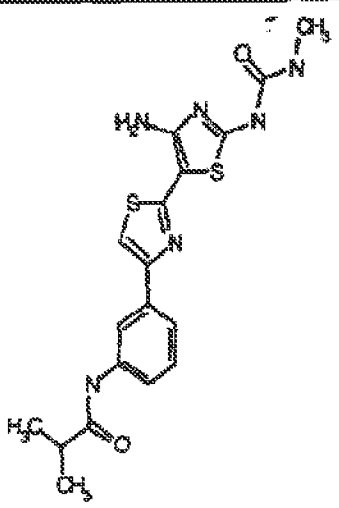
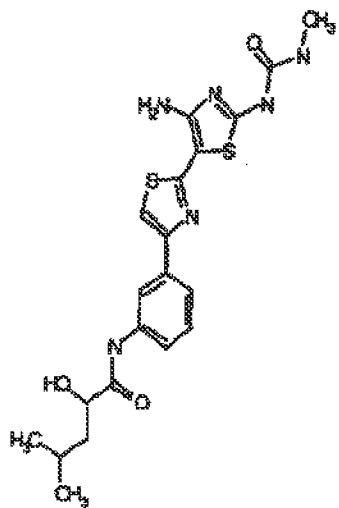
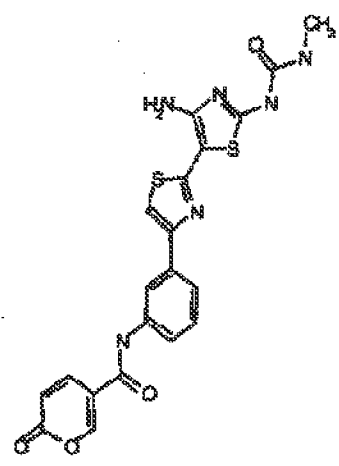
構造	10 nMでの 阻害%	1 nMでの 阻害%
 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)-c2nc(s2)-c3nc(N)s3C(=O)Nc4ccccc4</chem>	-40	-8
 <chem>CN(C)C(=O)Nc1nc(s1)-c2nc3c(nc(=O)[nH]3)C(=O)Nc4ccccc4</chem>	-14	-5

【1127】

【表125】

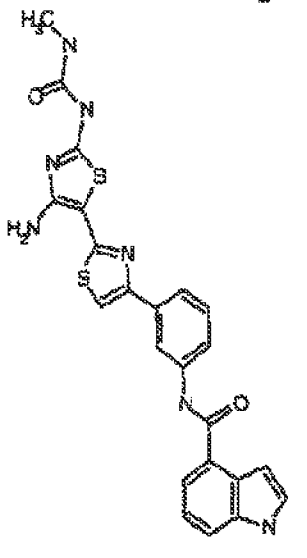
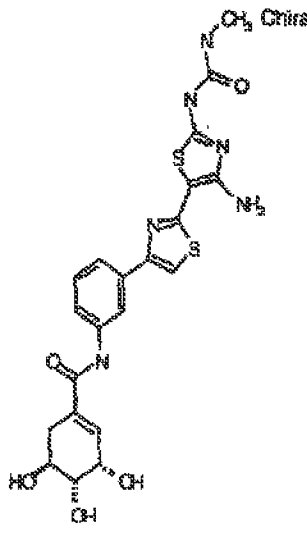
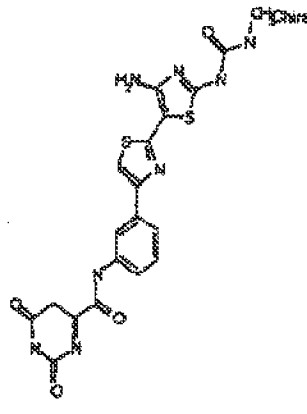
	-33	183
	93	0
	-26	1

【表126】

	-45	10
	2	-18
	30	-4

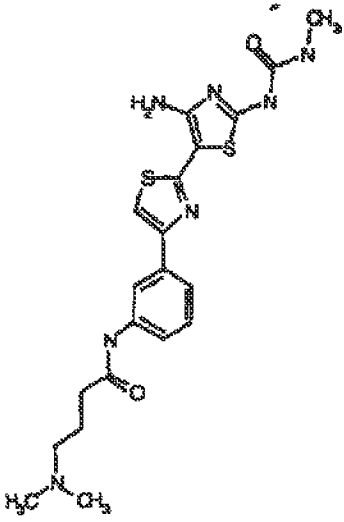
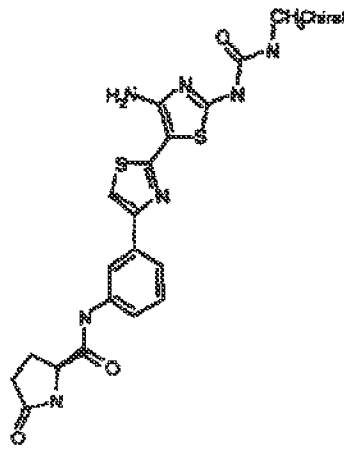
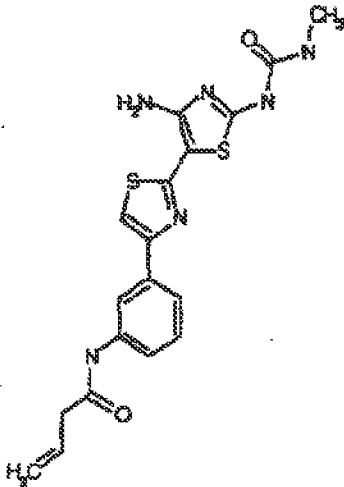
【1129】

【表127】

	2	3
	2	4
	-14	1



【表128】

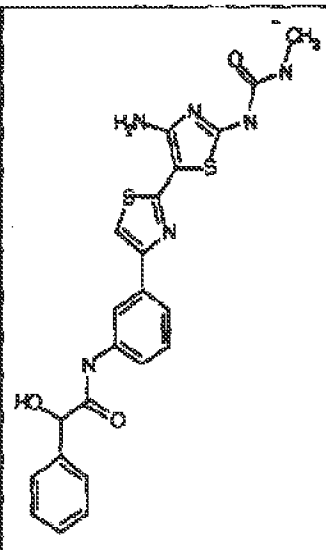
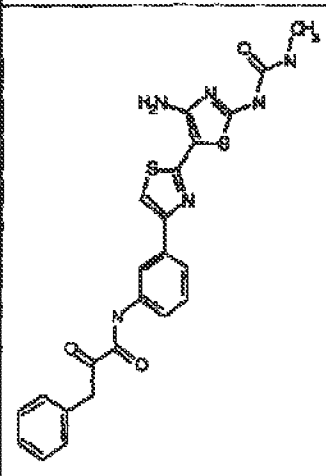
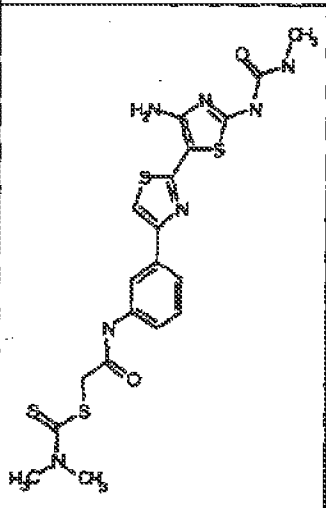
	-40	-12
	-21	-2
	-13	8

【1131】

【表129】

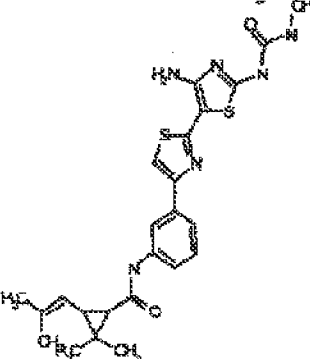
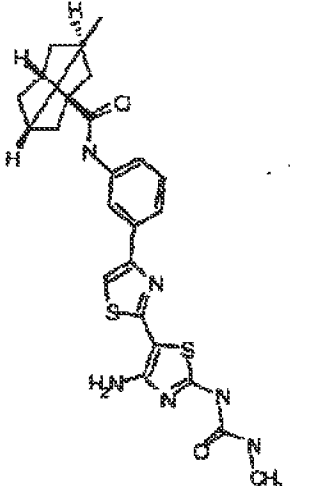
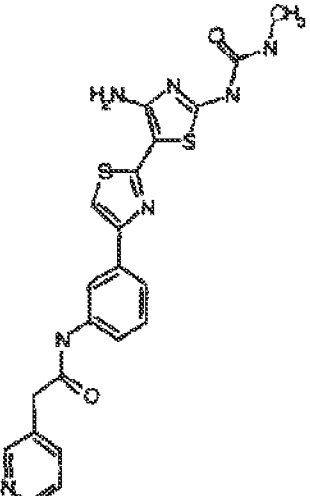


【表130】

	-11	-14
	25	8
	16	32

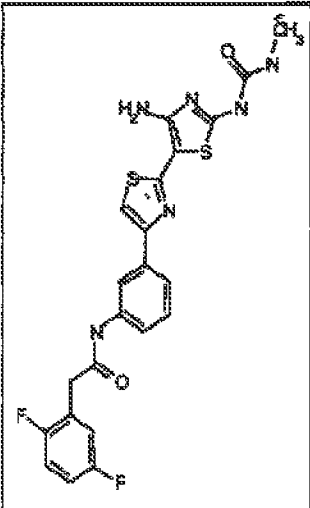
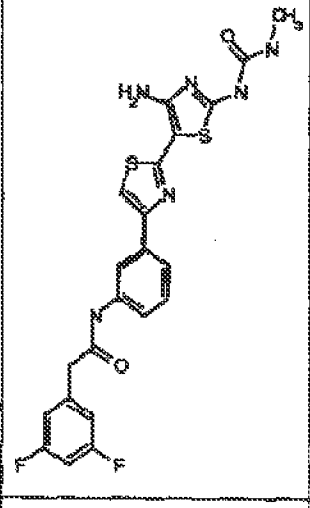
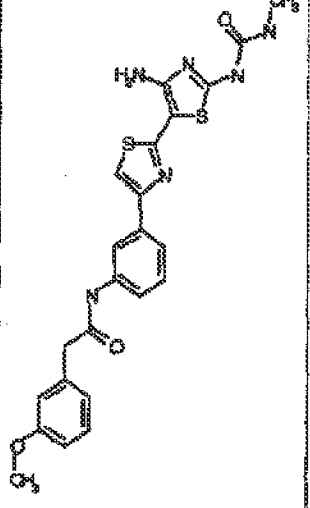
【1133】

【表131】

	12	-17
	2	-20
	-27	-7

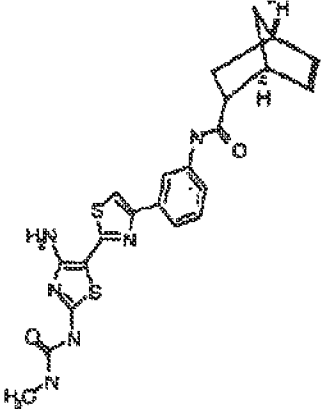
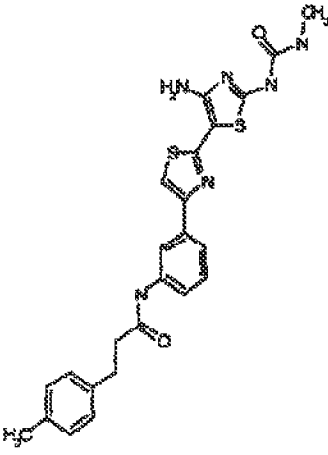
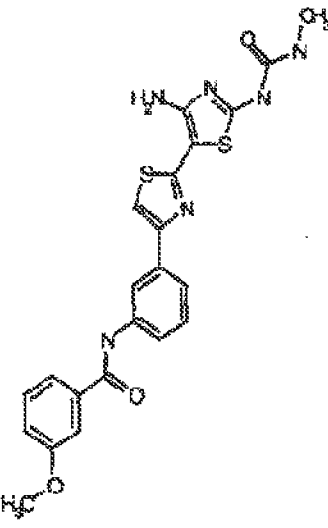
【1134】

【表132】

	4	-1
	-10	-5
	-31	25

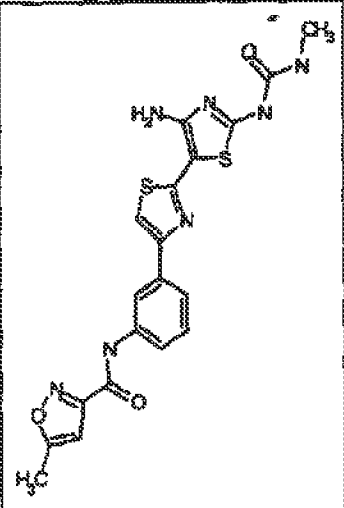
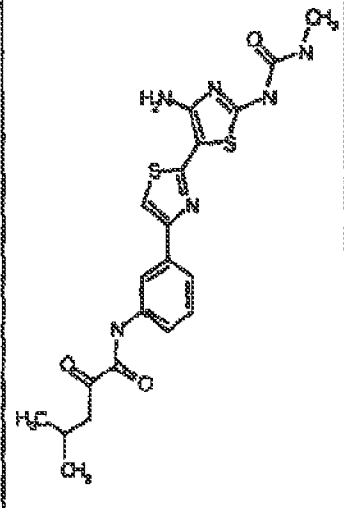
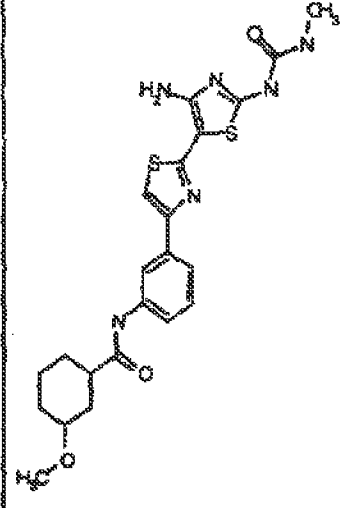
【1135】

【表133】

	-16	4
		2
	91	2

【1136】

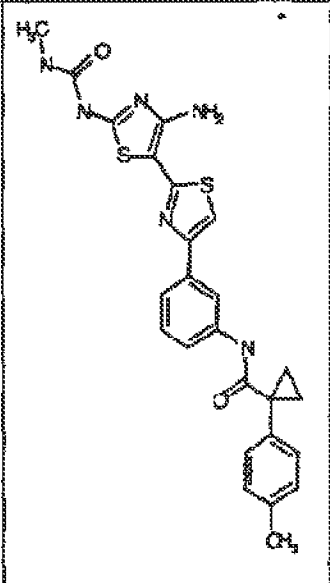
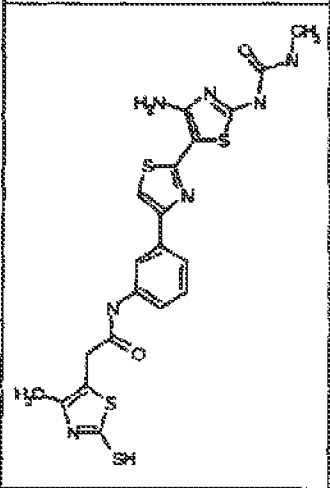
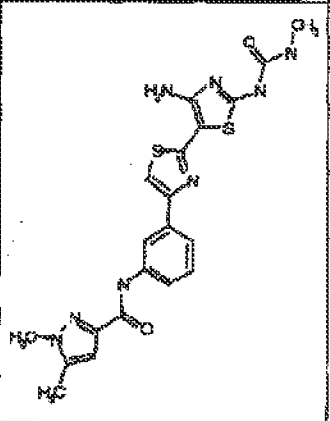
【表134】

	10	14
	11	3
	5	6



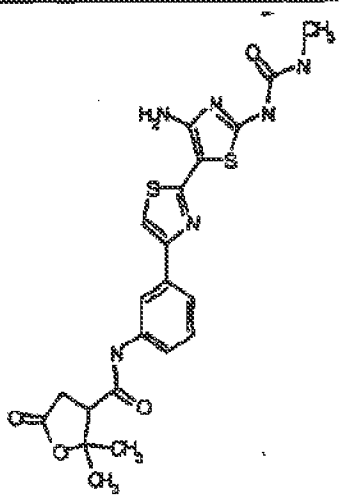
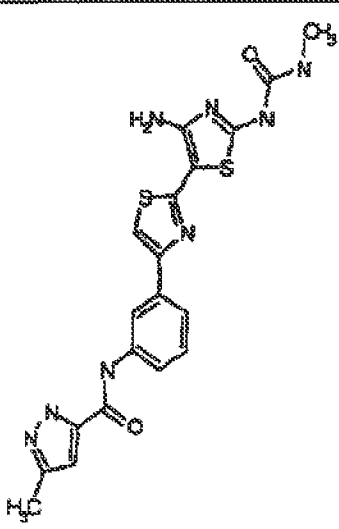
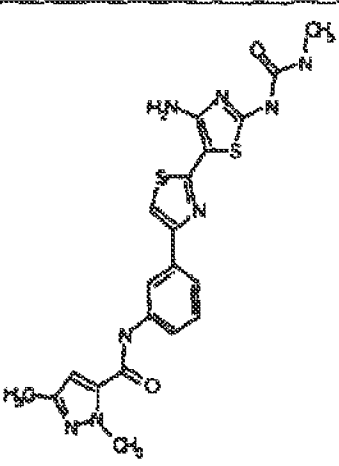
【1137】

【表135】

	-6	-8
	-25	18
	13	-2

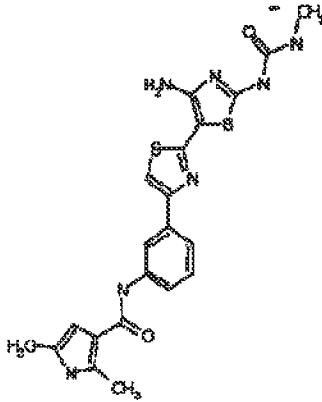
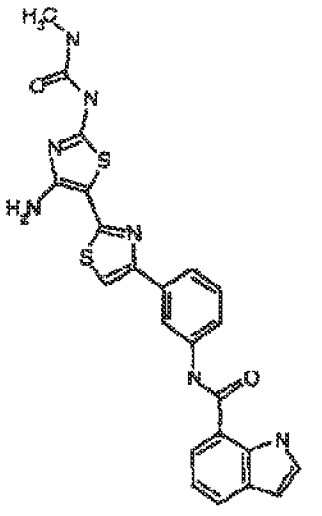
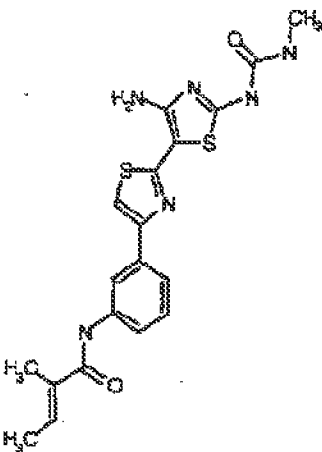
【1138】

【表136】

	-10	2
	-22	32
	39	10

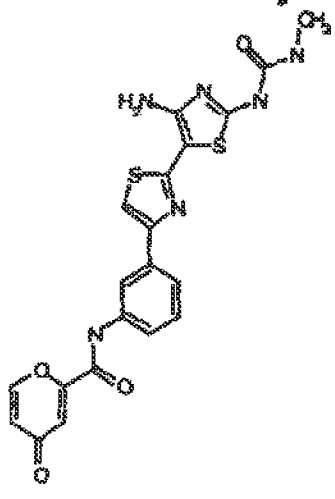
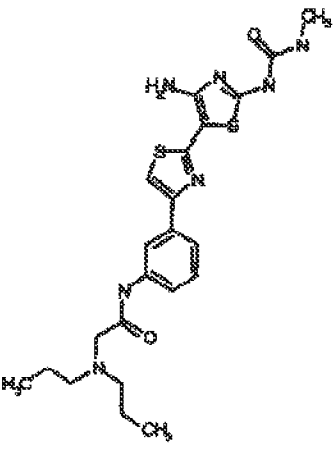
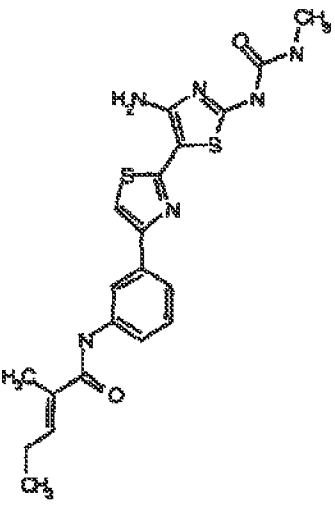
【1139】

【表137】

	-13	25
	60	-11
	17	5

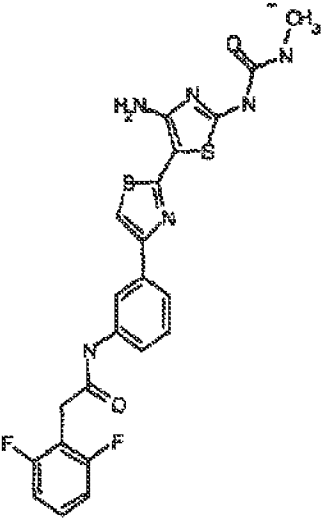
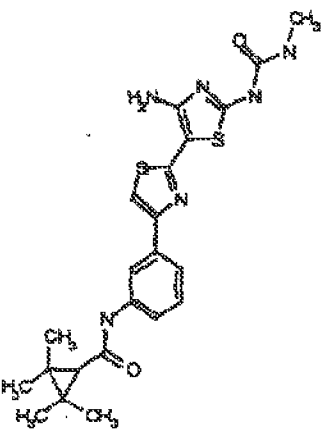
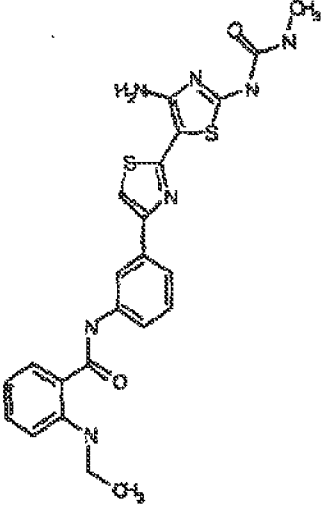
【1140】

【表138】

	27	47
	0	10
	67	-12

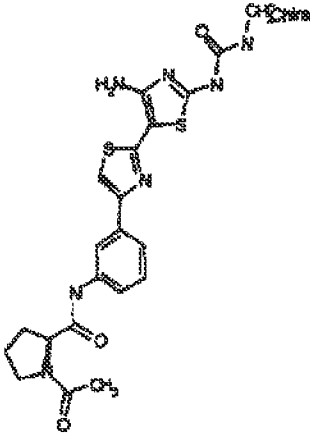
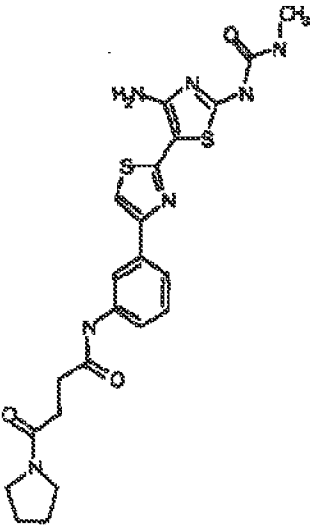
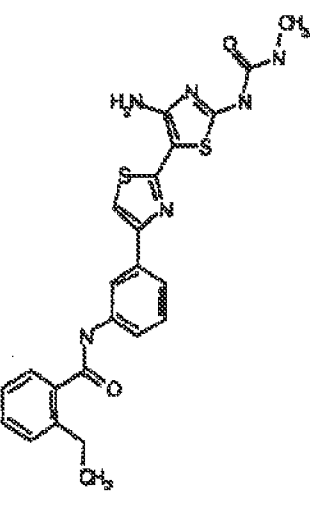
【1141】

【表139】

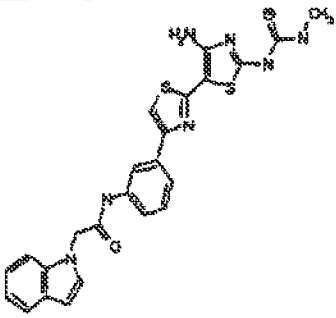
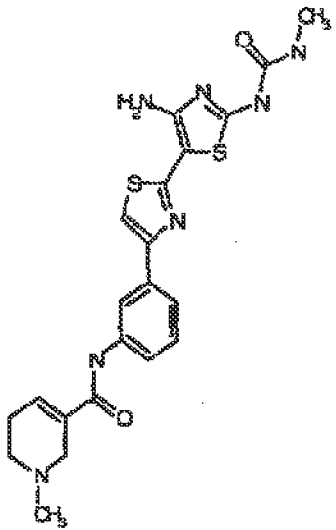
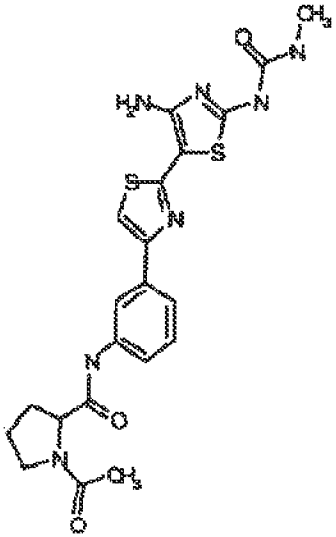
	-2	-3
	21	11
	29	-1

【1142】

【表140】

	-5	16
	-10	6
	106	0

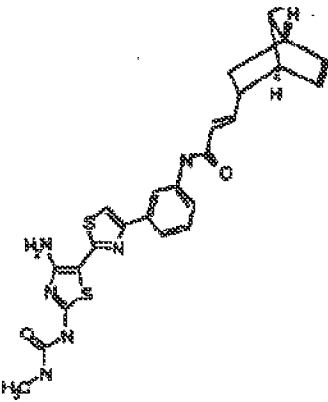
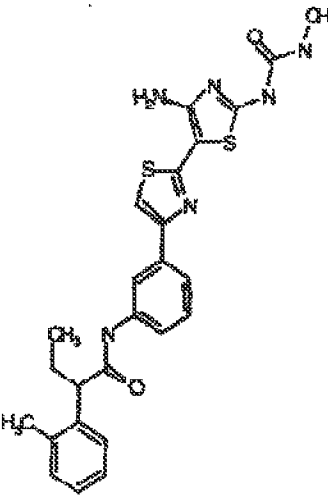
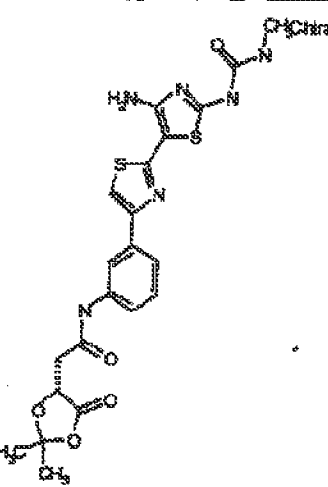
【表141】

	-15	4
	43	2
	27	3

【1144】

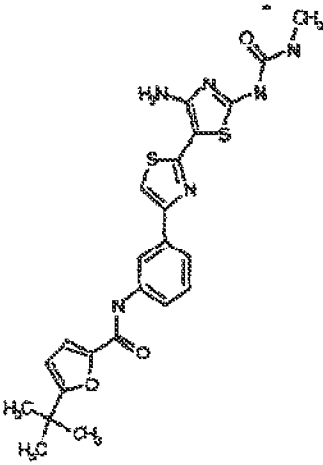
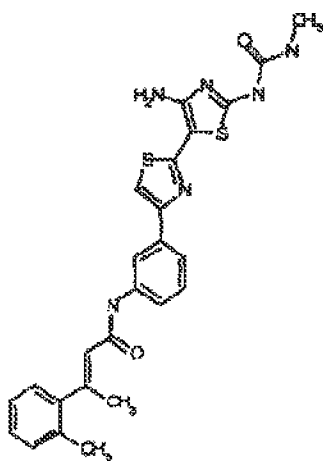
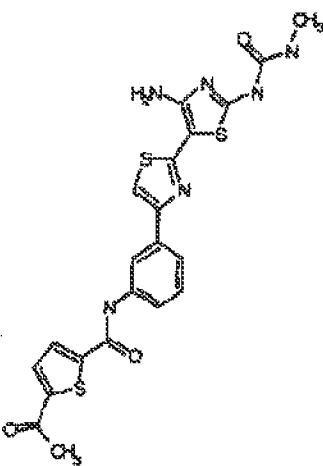
【表142】



	50	11
	9	-8
	-11	-11

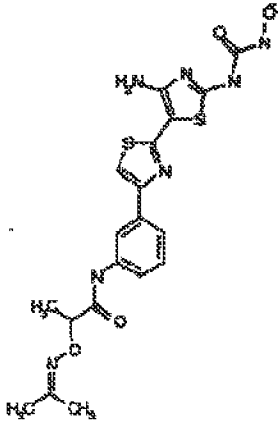
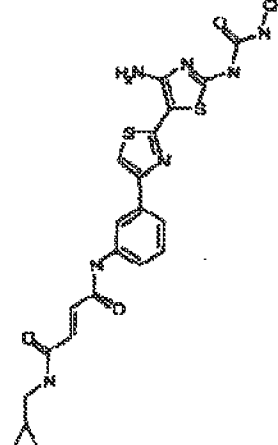
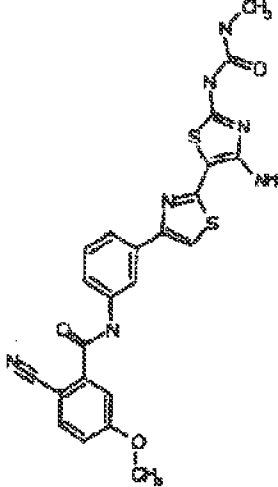
【1145】

【表143】

	69	2
	20	-2
	87	49

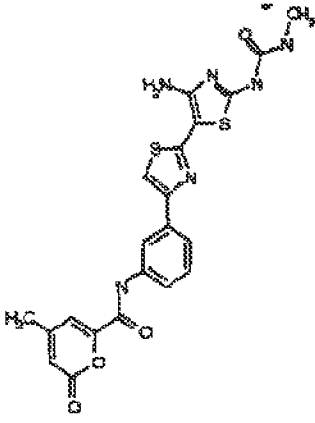
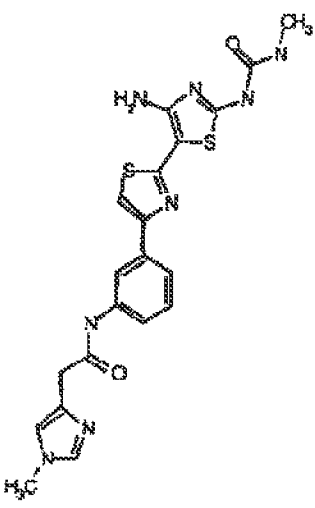
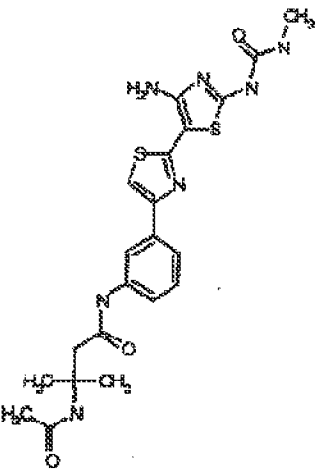
【1146】

【表144】

	-7	6
	1.	10
	-1	-18

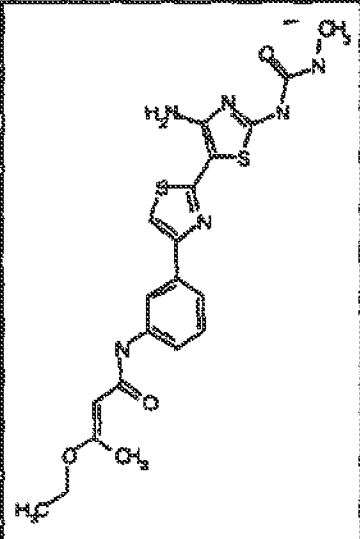
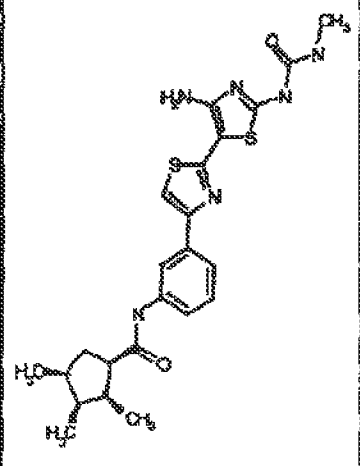
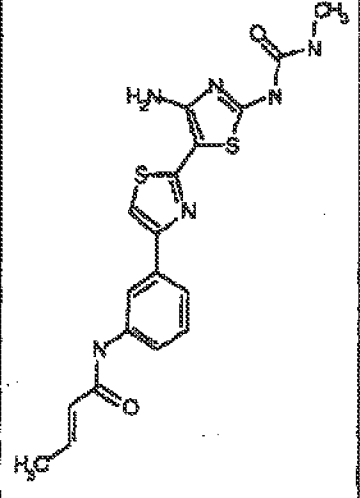
【1147】

【表145】

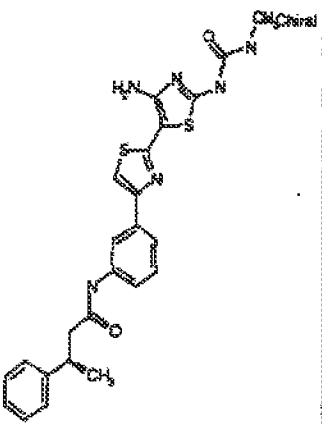
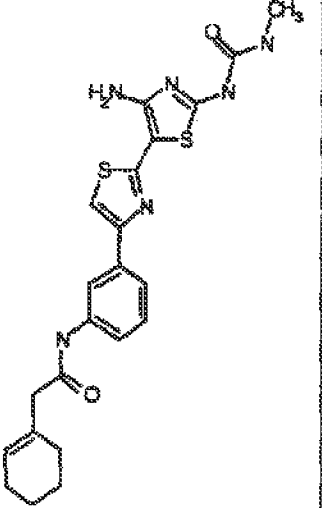
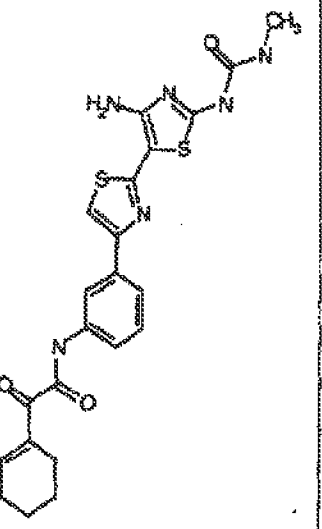
	62	5
	42	34
	-11	4

【1148】

【表146】

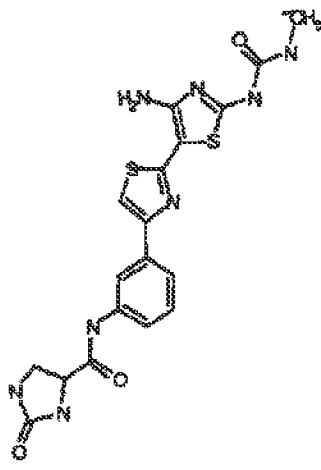
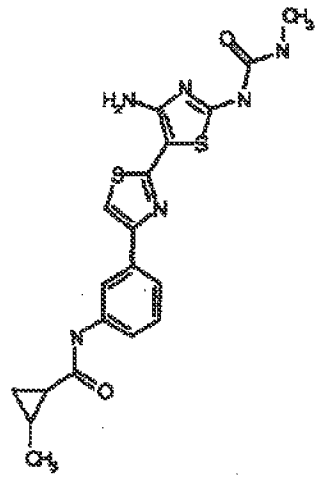
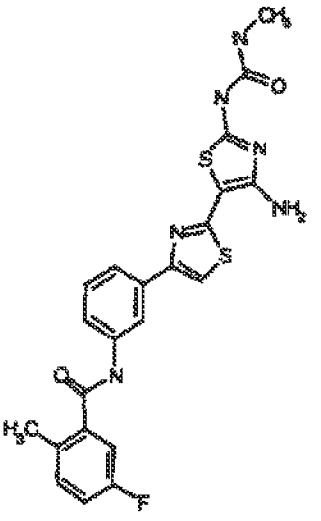
	47	7
	-21	-11
	-7	-1

【表147】

	9	4
	82	29
	19	17

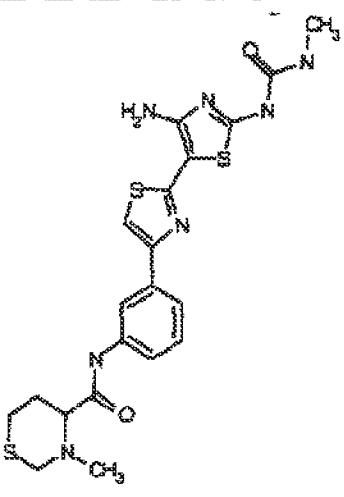
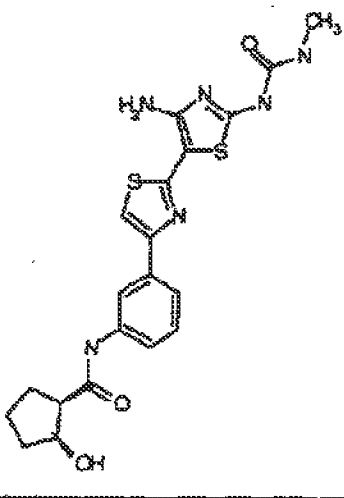
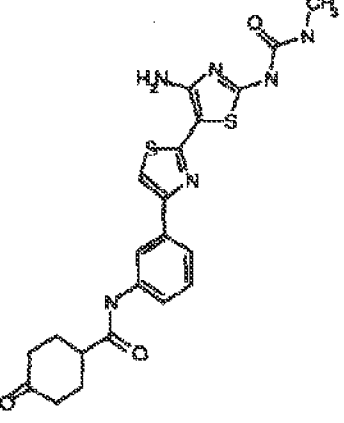
【1150】

【表148】

	18	11
	0	-12
	78	-1

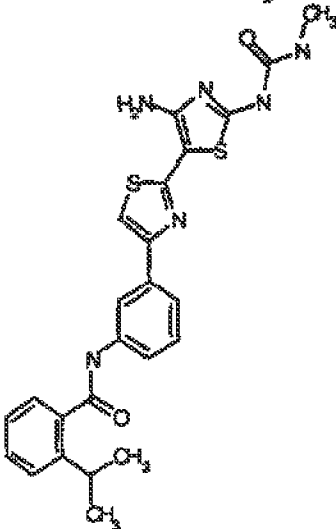
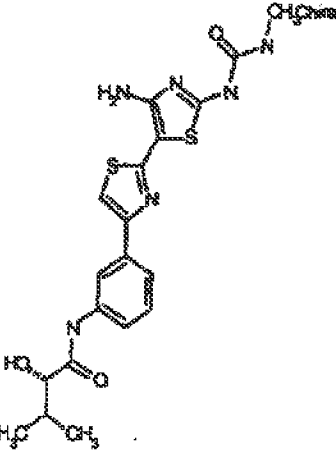
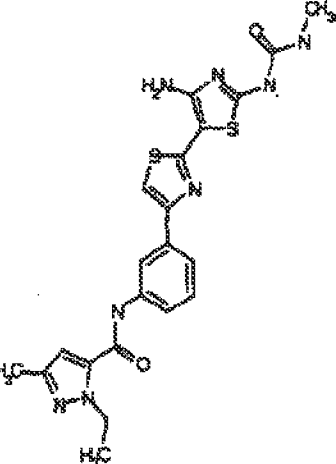


【表149】

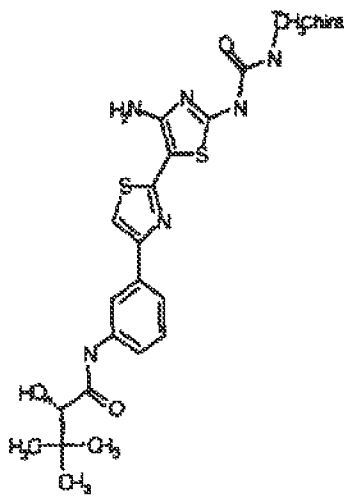
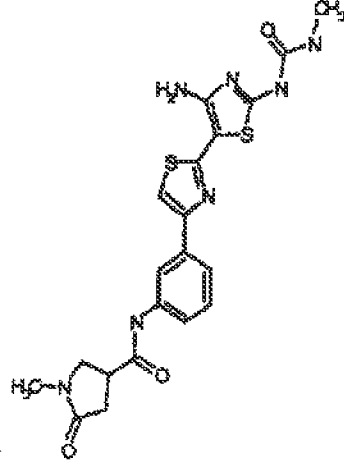
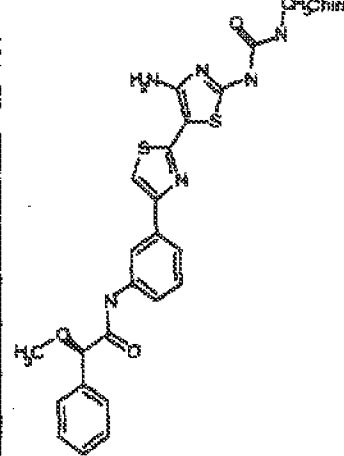
	62	1
	13	15
	12	-2

【1152】

【表150】

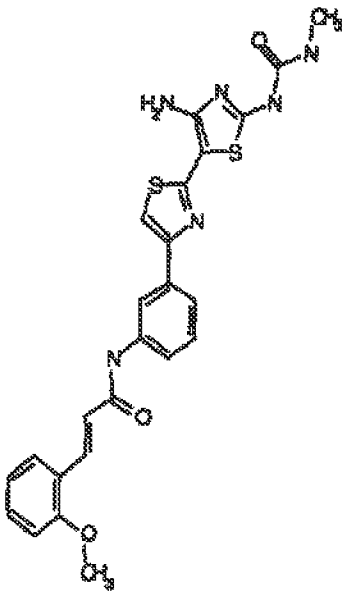
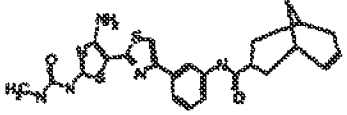
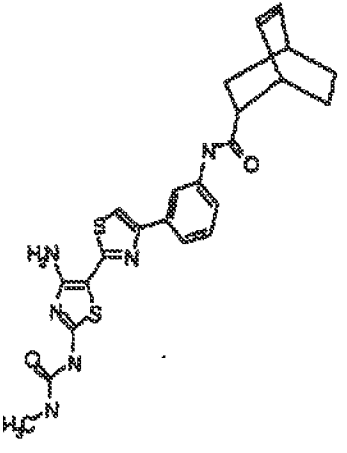
	26	-9
	4	16
	41	17

【表151】

	29	32
	4	21
	71	7

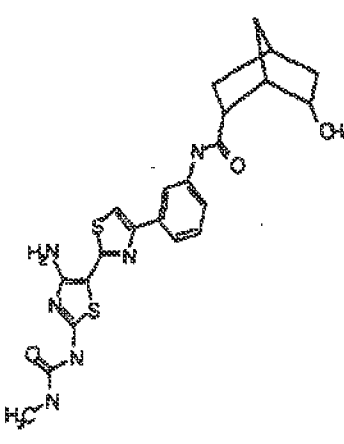
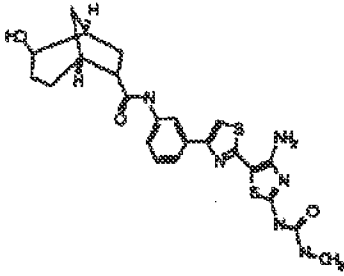
【1154】

【表152】

	46	-34
	55	1
	45	54

【1155】

【表153】

	19	20
	21	14

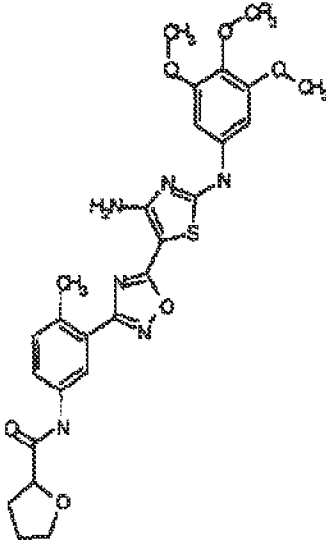
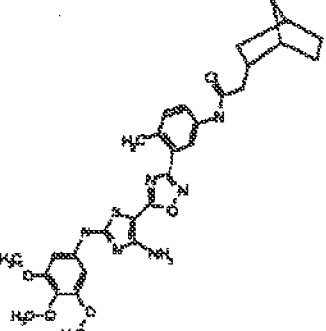
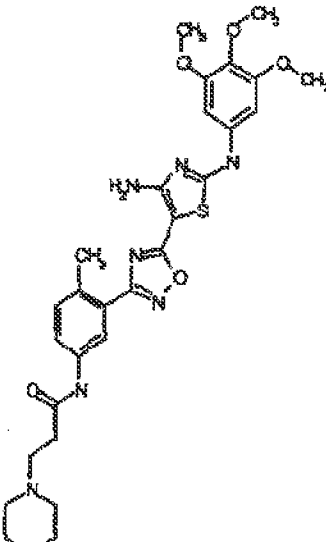
【1156】

【表154】

構造	10 nMでの 阻害%	1 nMでの 阻害%
	111	25
	4	-4

【1157】

【表155】

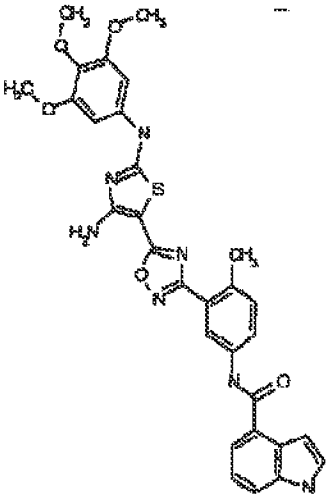
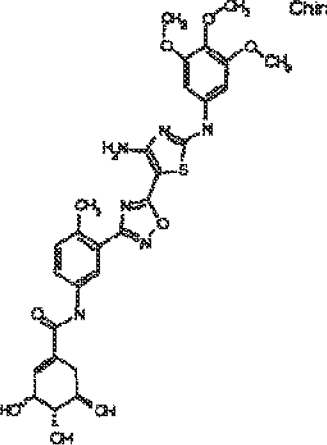
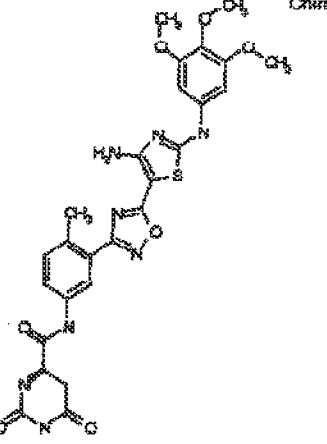
	21	7
	47	-7
	28	3





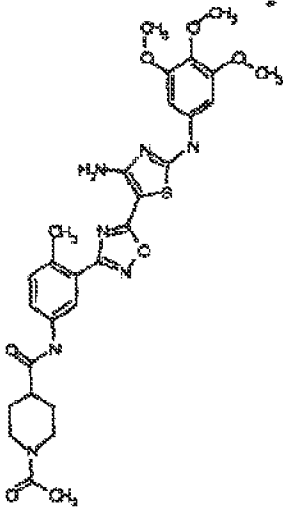
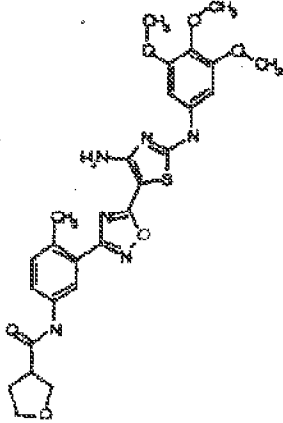
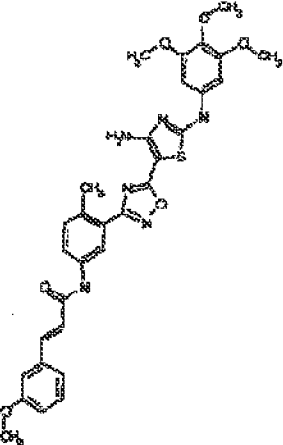
【1159】

【表157】

	72	13
	6	4
	2	25

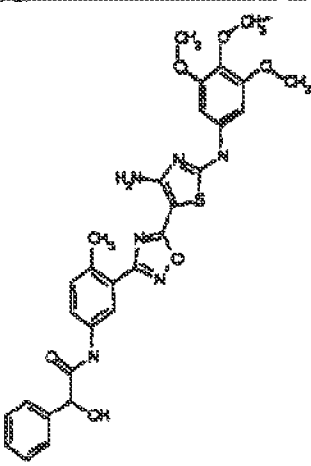
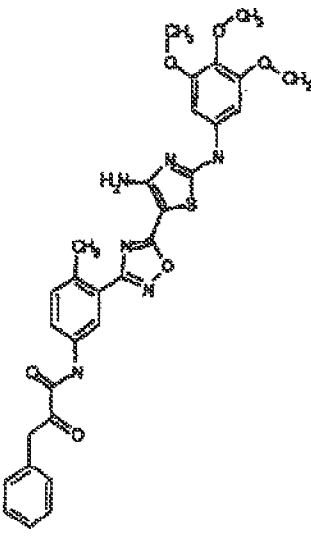
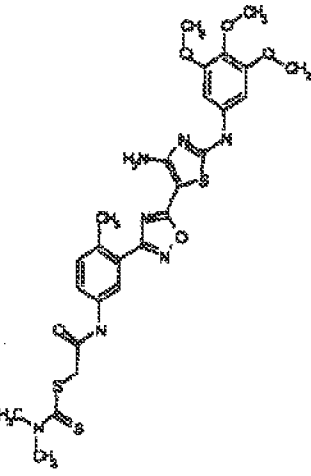
【1160】



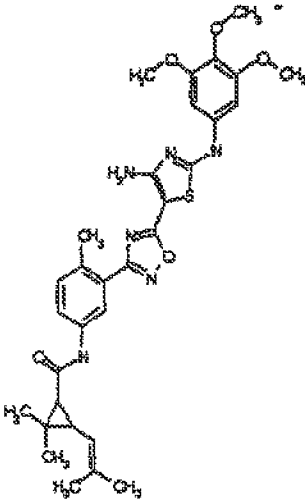
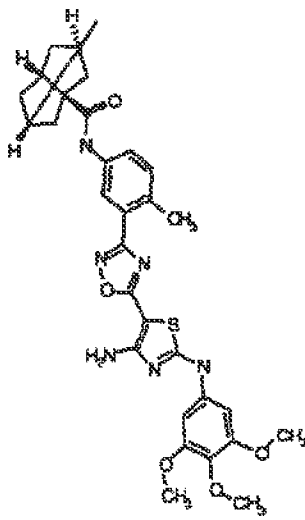
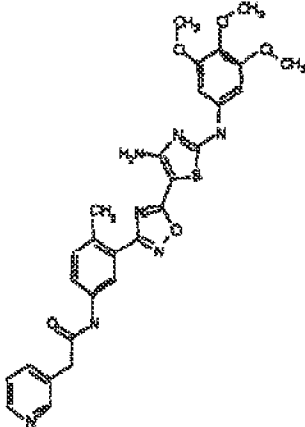
	16	-4
	6	16
	40	-5

【1162】

【表160】

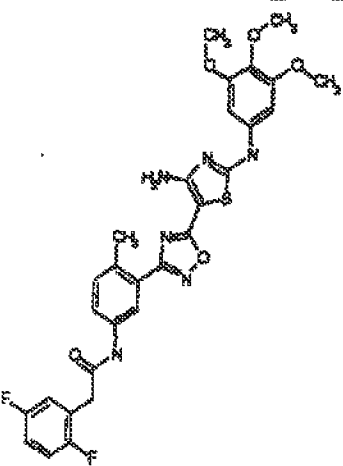
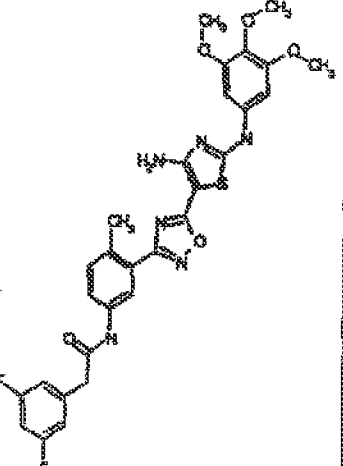
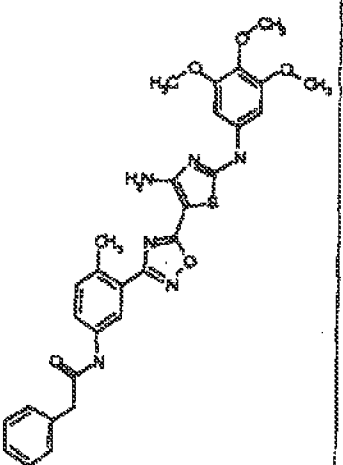
	40	-1
	21	23
	-7	6

【表161】

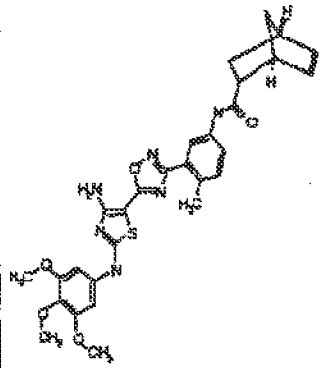
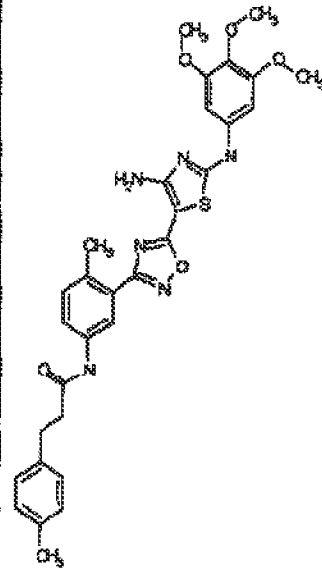
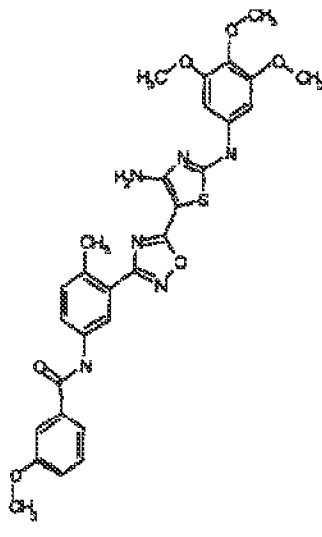
	-11	8
	23	1
	21	4

【1164】

【表162】

	59	-7
	67	4
	35	12

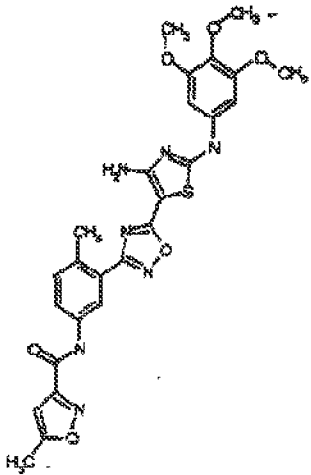
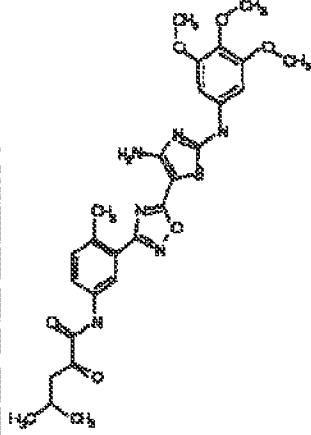
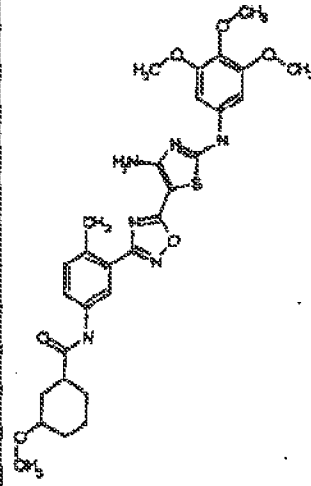
【表163】

	33	-2
	23	-18
	94	35



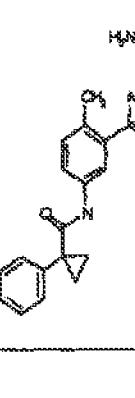
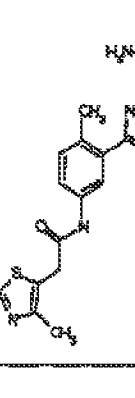
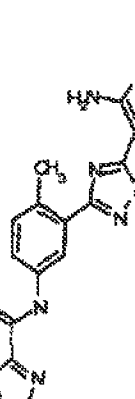
【1166】

【表164】

	15	12
	18	7
	19	-4

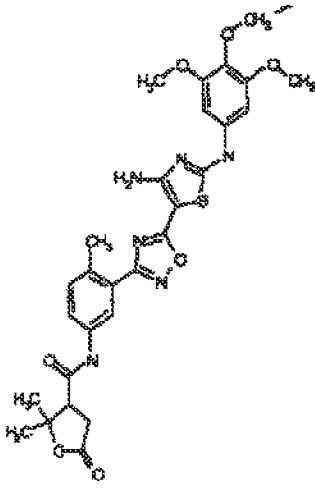
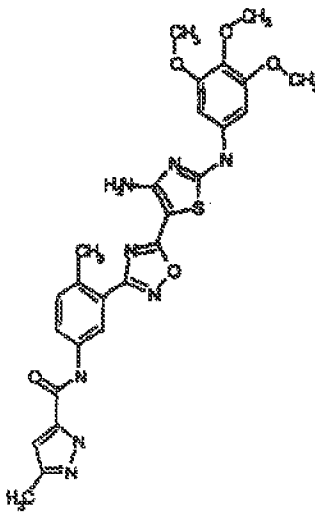
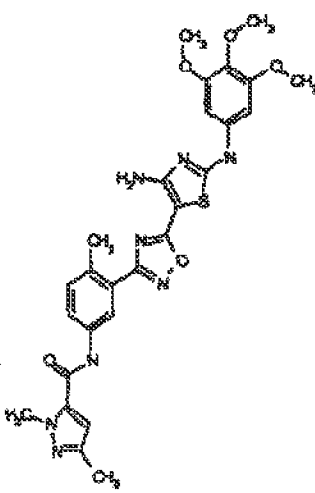
【1167】

【表 1 6 5】

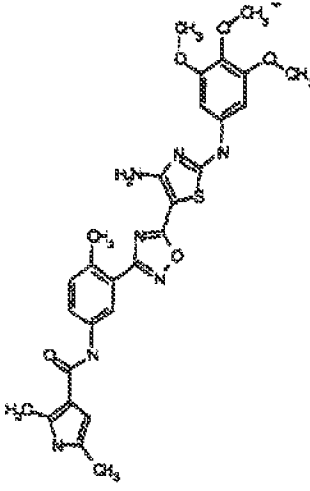
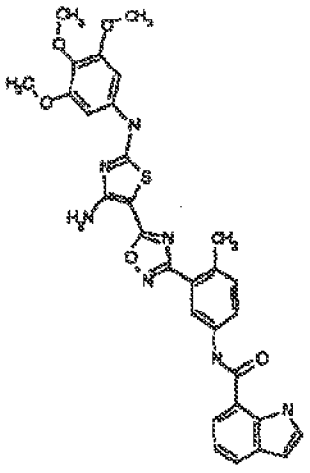
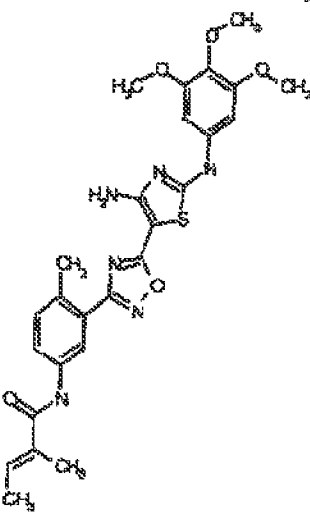
	-8	10
	1	-17
	99	25

【1168】

【表166】

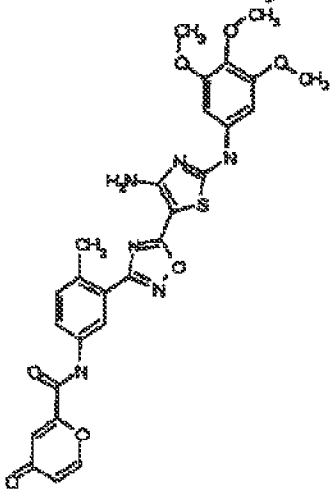
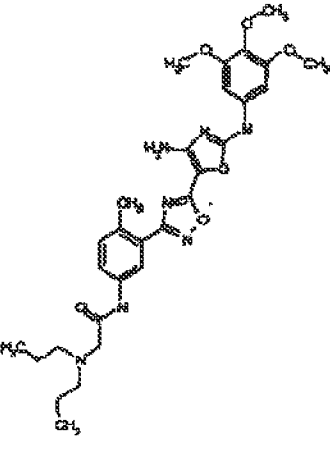
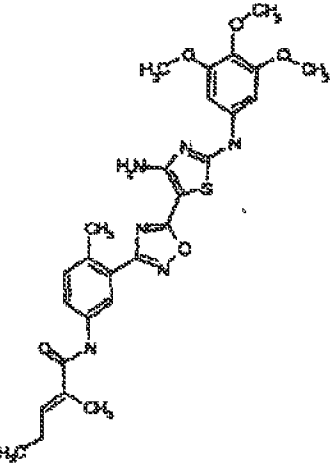
	12	-8
	99	-1
	109	-23

【表167】

	16	-36
	41	34
	123	60

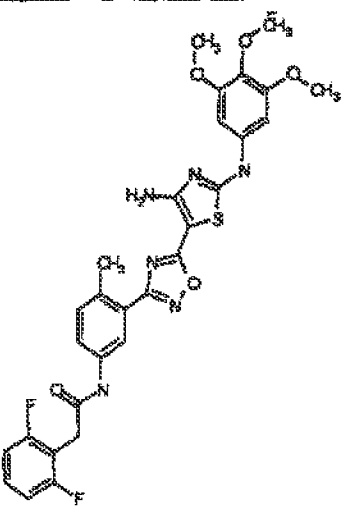
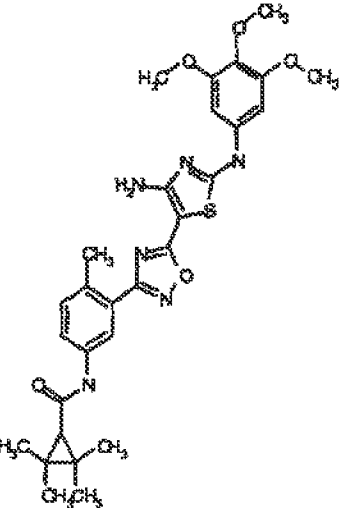
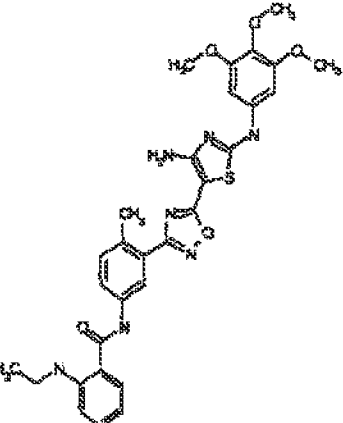
【1170】

【表168】

	37	19
	0	6
	74	32

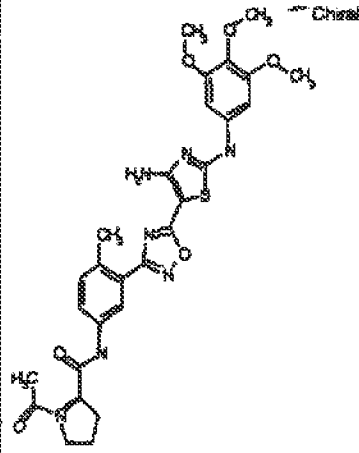
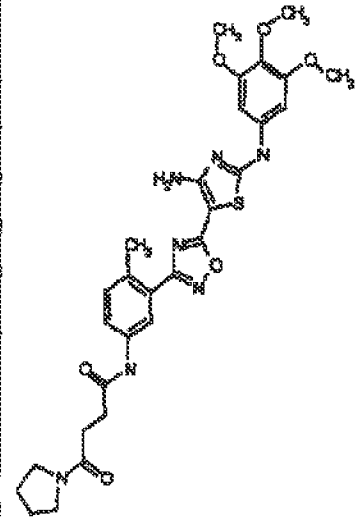
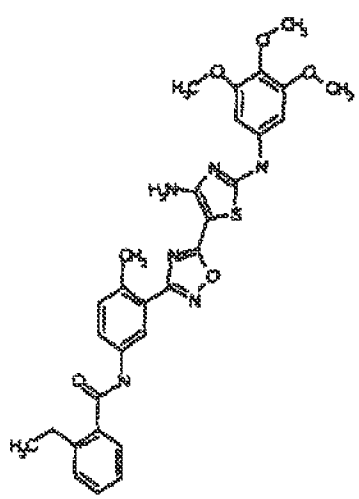
【1171】

【表169】

	42	-23
	32	-31
	18	-21

【1172】

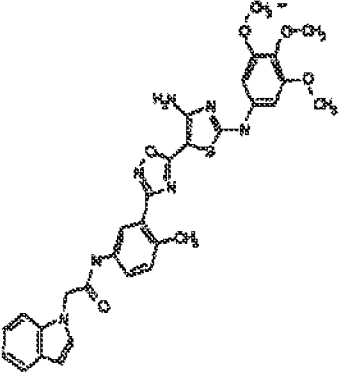
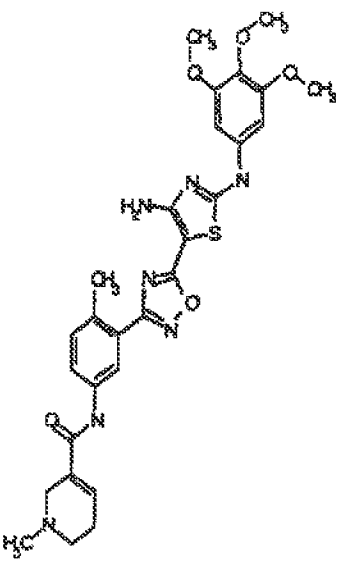
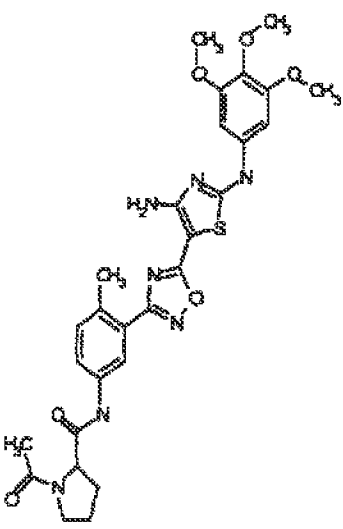
【表170】

	-3	-44
	-20	-18
	59	-26

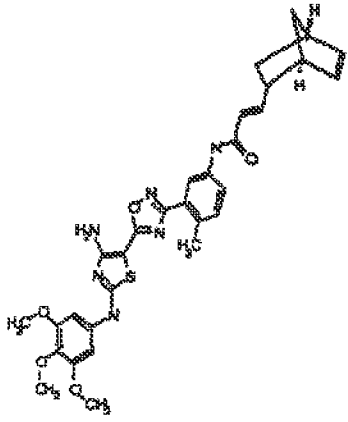
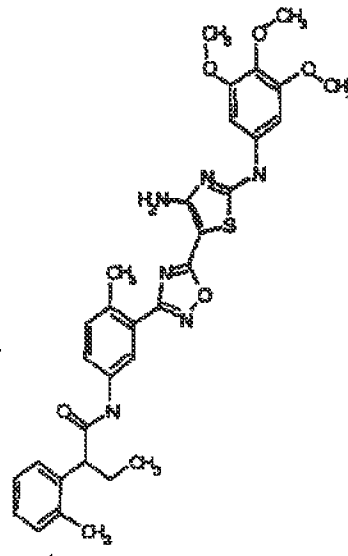
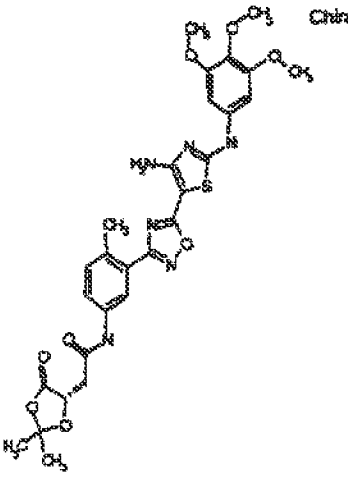


【1173】

【表171】

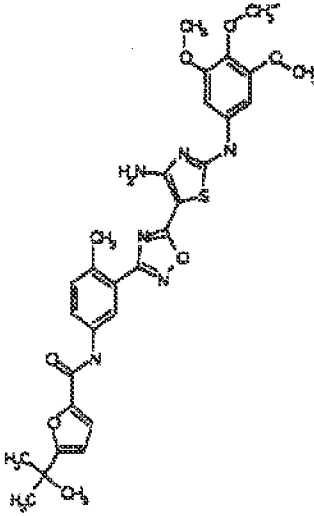
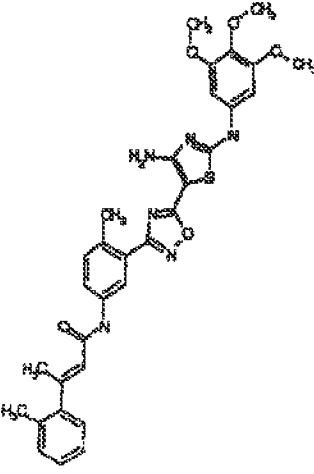
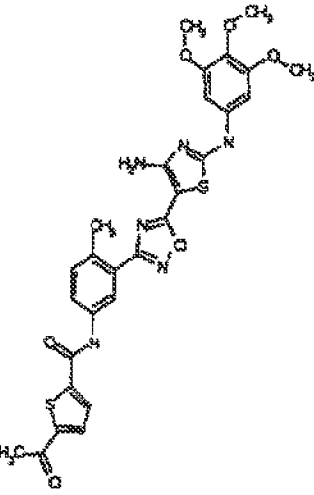
	-7	11
	1	5
	-24	-13

【表172】

	25	-12
	13	-14
	3	-2

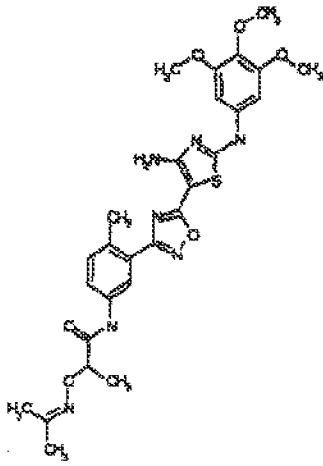
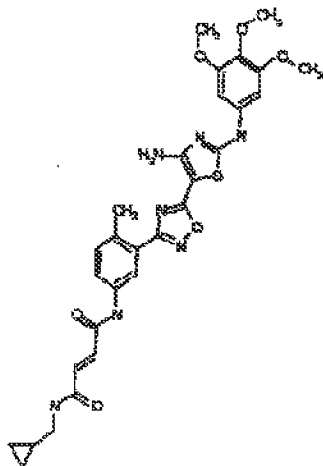
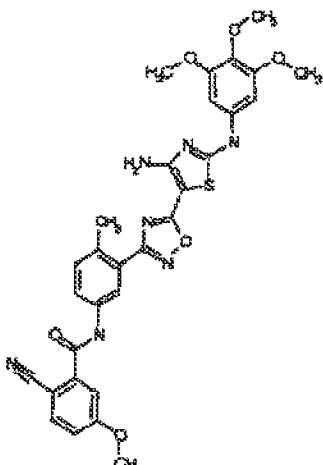
【1175】

【表173】

	48	-9
	8	-27
	93	35

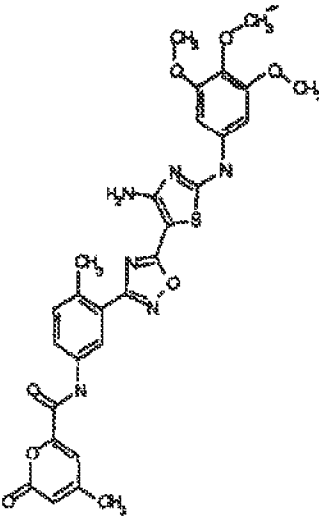
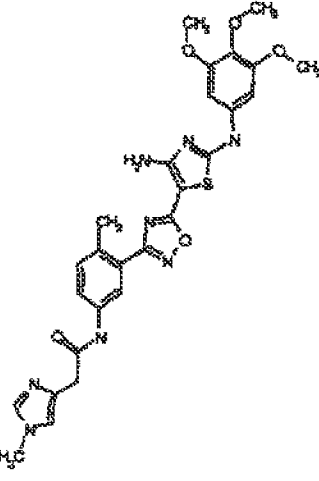
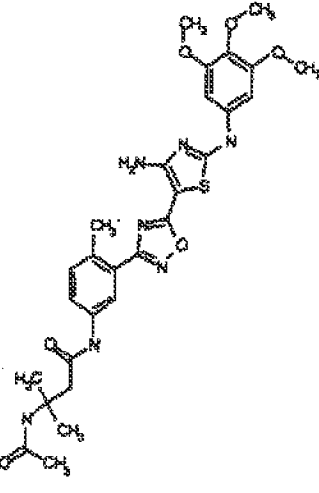
【1176】

【表174】

	11	-21
	5	39
	1	9

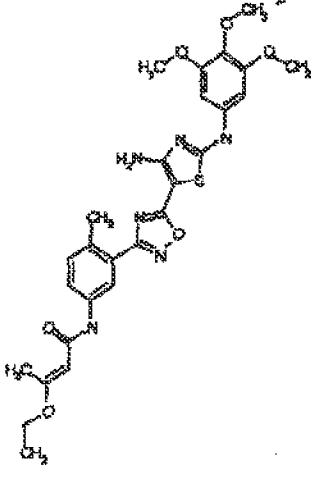
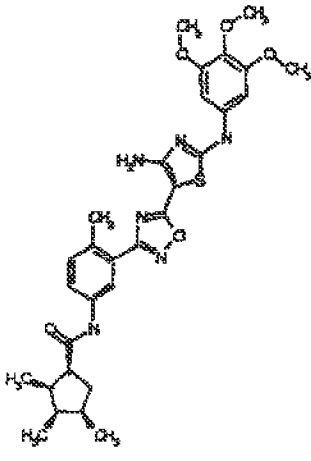
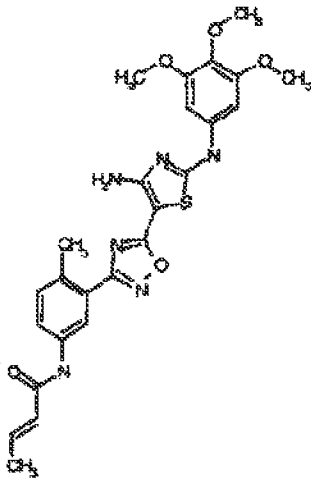
【1177】

【表175】

	66	-2
	-14	-7
	-11	2

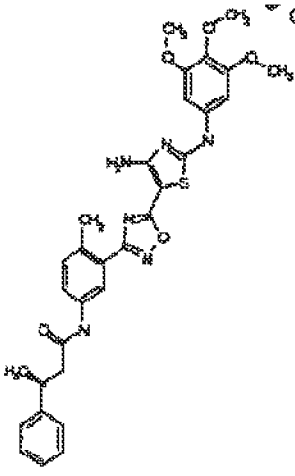
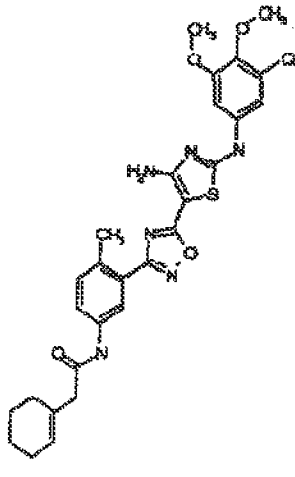
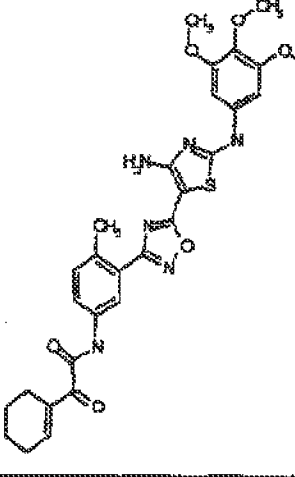
【1178】

【表176】

	78	21
	5	-21
	65	9

【1179】

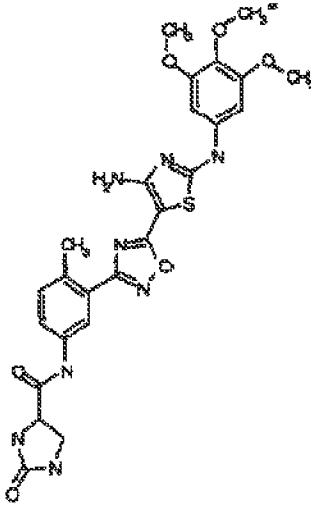
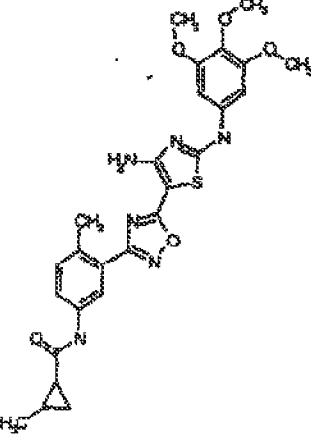
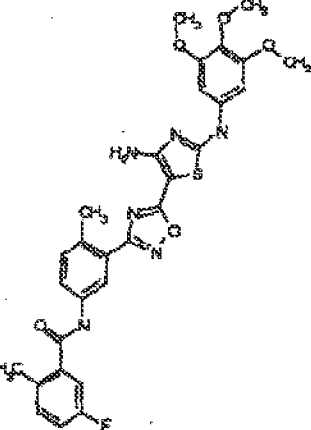
【表177】

	24	-30
	43	-12
	11	-36

【1180】

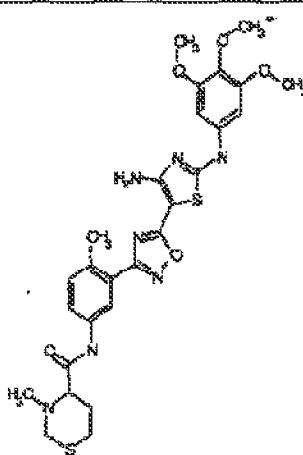
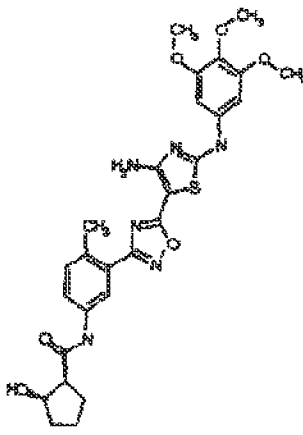
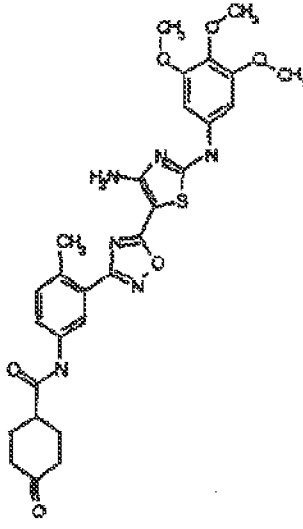
【表178】



	-7	-43
	6	24
	64	29

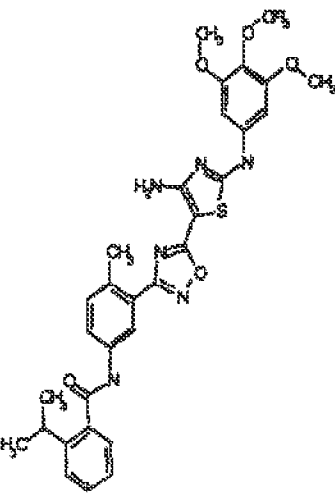
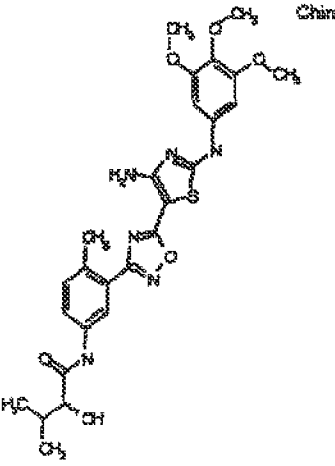
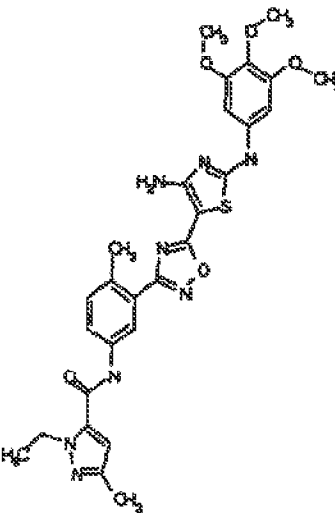
【1181】

【表179】

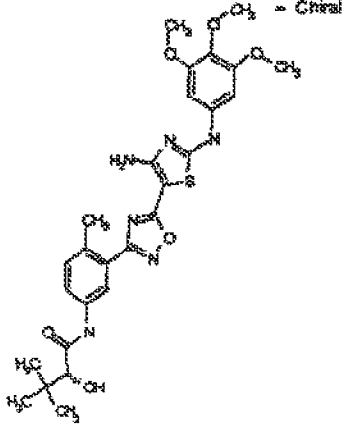
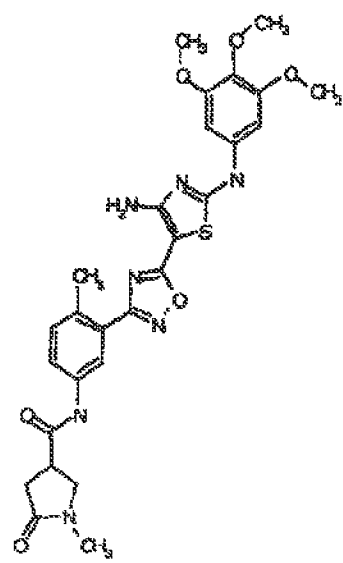
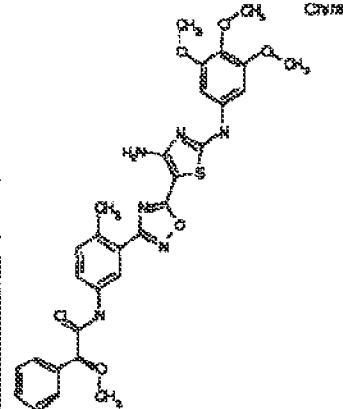
	29	14
	8	45
	24	23

【1182】

【表180】

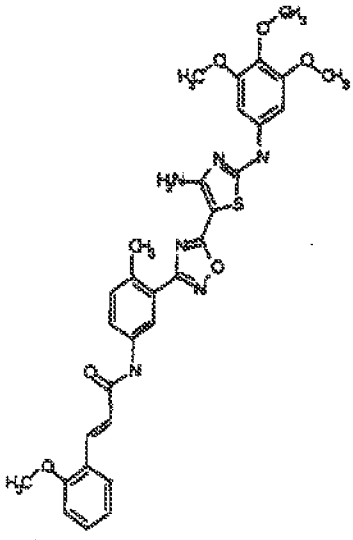
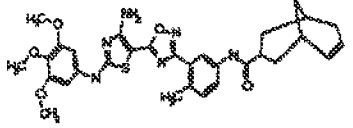
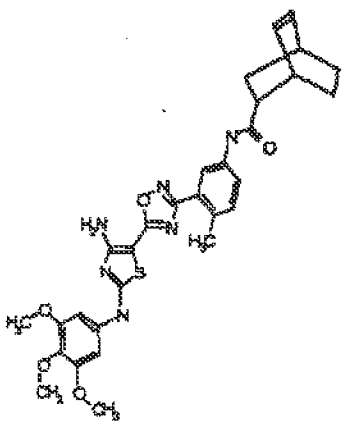
	11	6
	-18	-8
	44	-4

【表181】

	-11	-34
	-18	16
	63	-11

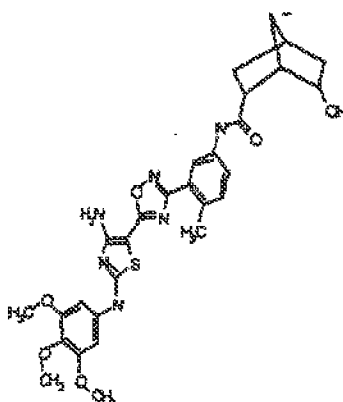
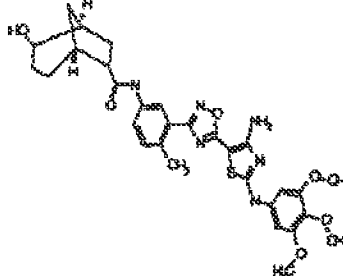
【1184】

【表182】

	31	13
	18	18
	21	27

【1185】

【表183】

	11	10
	20	7

## 【1186】

以下の一般的な実施例に従い、上記例示化合物を医薬組成物中に処方してよい。

実施例 1：非経口組成物

注入投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、100mgの式Iの化合物の水溶性塩をDMSO中に溶解して、そして、10mLの0.9%滅菌食塩水で混合する。混合液を注入投与に適した投薬量単位型に封入する。

実施例 2：経口組成物

経口運搬用の医薬組成物を調製するために、100mgの式Iの化合物を750mgラクトースで混合する。そして、硬ゼラチンカプセル等、経口投与に適した経口投薬量単位型に封入する。

実施例 3：経眼組成物

経眼運搬用の維持解離医薬組成物を調製するために、ヒアルロン酸（1.5%濃度）のリン酸緩衝液（pH 7.4）の中性等張性溶液中に、式Iの化合物を懸濁して、1%懸濁液を形成した。

## 【1187】

上記記載は、本来例示的かつ説明的なものであり、本発明及び好ましい実施形態を例証する意図にある。慣例的な実験であるが、当業者は、本発明の精神から離れることなく成されうる明白な改良及びバリエーションを認識するであろう。すなわち、本発明は、上記記載によって限定されことなく、以下の請求項及びその均等物によって制限されることが意図される。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 00/15188
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D277/38 C07D277/62 C07D417/04 C07D417/14 C07F9/6539 A61K31/426 A61K31/427 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D C07F A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPQ-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Referred to claim No.
Y	WO 99 21845 A (AGOURN PHARMACEUTICALS, INC.) 6 May 1999 (1999-05-06) cited in the application the whole document	1-13
Y	WO 92 20642 A (RHONE-POULENC RORER INTERNATIONAL) 26 November 1992 (1992-11-26) the whole document	1-13
P,Y	WO 99 65884 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 23 December 1999 (1999-12-23) the whole document	1-13
A	WO 99 24416 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 20 May 1999 (1999-05-20) the whole document	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification) "C" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 September 2000		Date of mailing of the international search report 18/10/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 PV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2240, Tx: 3 881 890 nl Fax: (+31-70) 340-2018		Authorized officer Allard, M



\*Information on patient rights regarding

\*\*\*\*\*

PCT/US 00/15168

Patent document cited in research report		Publication date	Patent/family number(s)	Publication date
WO 9921845	A	06-05-1999	AU 1366499 A NO 20001955 A	17-05-1999 16-06-2000
WO 9220642	A	26-11-1992	AT 159009 T AU 658645 B AU 1993492 A CA 2102780 A DE 69222637 D DE 69222637 T DK 584222 T EP 0584222 A ES 2108120 T GR 3024955 T JP 0507643 T MX 9202181 A SG 64322 A US 5409930 A US 5480883 A US 5710158 A US 5795889 A US 5646153 A US 5721237 A US 5714493 A US 6057320 A US 5636256 E	15-10-1997 27-04-1995 30-12-1992 11-11-1992 13-11-1997 26-02-1998 23-02-1998 02-03-1994 16-12-1997 30-01-1998 01-09-1994 01-05-1993 27-04-1999 25-04-1995 02-01-1996 20-01-1998 18-08-1998 08-07-1997 24-02-1998 03-02-1998 02-05-2000 20-07-1999
WO 9965884	A	23-12-1999	AU 4431199 A	05-01-2000
WO 9924416	A	20-05-1999	AU 1295599 A NO 20002153 A	31-05-1999 11-05-2000

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/454		A 6 1 K 31/454	
31/4709		31/4709	
31/4725		31/4725	
31/496		31/496	
31/502		31/502	
31/5377		31/5377	
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
	1 2 3		1 2 3
C 0 7 D 277/46		C 0 7 D 277/46	
277/56		277/56	
277/66		277/66	
417/04		417/04	
417/14		417/14	
513/04	3 0 1	513/04	3 0 1
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, C N, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, K P, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, S G, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW			
(72)発明者 ラリー アンドリュウ アレグリア			
アメリカ合衆国 92126 カリフォルニア			
州 サン ディエゴ ガルヴァン アヴェ			
ニュー 9632			
(72)発明者 ステイブン リー ベンダー			
アメリカ合衆国 92054 カリフォルニア			
州 オーシャンサイド リース ストリー			
ト 915			
(72)発明者 スザンヌ プリティチェット ベネディク			
ト			
アメリカ合衆国 92008 カリフォルニア			
州 カールスバッド サニーヒル ドライ			
ブ 4099			

- (72)発明者 アレン ジェー ボルチャーデイト  
アメリカ合衆国 92111 カリフォルニア  
州 サン ディエゴ ヴィア カランチョ  
5419
- (72)発明者 ロバート スティーブン カニア  
アメリカ合衆国 92130 カリフォルニア  
州 サン ディエゴ コート フェイヴァ  
ー 4284
- (72)発明者 ミッシェル ディビッド ナンブ  
アメリカ合衆国 92122 カリフォルニア  
州 サン ディエゴ ドュcommun アヴ  
ェニュー 3105
- (72)発明者 アナ マリー テムブクジクラーッセル  
アメリカ合衆国 92130 カリフォルニア  
州 サン ディエゴ カミニト ボレゴ  
4785
- (72)発明者 セペール サルシャール  
アメリカ合衆国 92007 カリフォルニア  
州 カーディフ バイ ザ シー オック  
スフォード アヴェニュー 2460
- (72)発明者 ディリリップ プムラルカル  
アメリカ合衆国 92129 カリフォルニア  
州 サン ディエゴ ビッドウェル コー  
ト 13434
- (72)発明者 ペン ゼンウエイ  
アメリカ合衆国 92128 カリフォルニア  
州 サン ディエゴ トラディション ス  
トリート 13716
- (72)発明者 イー マイケル ヤン  
アメリカ合衆国 92129 カリフォルニア  
州 サン ディエゴ ゲインスボロー ア  
ヴェニュー 8976
- F ターム(参考) 4C033 AD03 AD13 AD17 AD20  
4C063 AA01 AA03 BB01 CC62 CC94  
DD58 DD62 EE01  
4C072 AA01 BB02 CC01 CC11 CC16  
EE13 FF16 GG01 GG07 HH08  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 CB31  
GA02 GA04 GA07 GA08 GA09  
GA10 GA12 MA01 MA04 NA14  
NA15 ZB26 ZC20